LAILA SABINO GARRO

**Identificação dos fatores associados à
sensibilização e alergia ao látex em pacientes
com defeito de fechamento do tubo neural**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-
Bianchi Junior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garro, Laila Sabino

Identificação dos fatores associados à sensibilização e alergia ao látex em pacientes com defeito de fechamento do tubo neural / Laila Sabino Garro. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Alergia e Imunopatologia.

Orientador: Pedro Francisco Giavina-Biachi Junior.

Descritores: 1.Defeitos do tubo neural 2.Grupos de risco 3.Criança 4.Adolescente
5.Látex 6.Hipersensibilidade ao látex 7.Luvas cirúrgicas 8.Hipersensibilidade imediata
9.Hipersensibilidade tardia 10.Anafilaxia 11.Imunoglobulina G 12.Imunoglobulina E

USP/FM/DBD-155/13

DEDICATÓRIA

Para Fábio, meu marido, pelo companheirismo, amor e
carinho a mim dedicados.

Para Manuela, minha filha, que em breve vai chegar,
mas já traz tanta alegria e um novo sentido a minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela concretização deste trabalho.

Ao Fábio, meu marido, pelo apoio incondicional durante todo tempo.

À minha família, em especial aos meus pais e minha irmã, pelo estímulo, acolhimento e amor em todas as etapas importantes da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi, por trazer estímulo e apoio, além do seu empenho e conhecimento científico em toda trajetória até a conclusão deste trabalho.

Ao Professor Kalil, pelos ensinamentos, como pesquisador, e pela oportunidade de desenvolver este trabalho em seu Serviço.

À diretoria clínica da AACD, que acreditou na importância deste trabalho e abriu as portas para que pudesse ser desenvolvido.

À equipe médica do ambulatório de Mielomeningocele da AACD, pela credibilidade e parceria durante os dois anos de trabalho dentro de AACD. Especialmente Dr. Marcelo Aires, Dr. Fábio Peluzo e Dra. Elisabete Saito pelo apoio e suporte científico.

Aos funcionários do ambulatório de Mielomeningocele da AACD, pela atenção e preocupação para que a rotina transcorresse sempre da melhor forma.

À Cynthia C. Bartalini, pelo comprometimento e disponibilidade para que as etapas laboratoriais desta pesquisa fossem realizadas dentro dos melhores padrões de qualidade.

Ao Maurício G. Freitas, pela dedicação e persistência na construção do banco de dados.

À Selma J. Ambrosio, pela paciência e dedicação durante as coletas de sangue nem sempre tão simples de se fazer.

Ao Isac de Castro pelo empenho na realização da análise estatística

Ao grupo de funcionários do laboratório LIM-60, pelo suporte e orientação no fluxo entre coletas e armazenamento das amostras. Especialmente ao Carlos Palma pela participação direta na realização de uma das etapas laboratoriais da tese.

Ao Fábio Correia por viabilizar toda logística para que a execução dos exames laboratoriais fosse possível.

Ao Dr. Ivan Elias Rassi, que disponibilizou o espaço do laboratório do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos para recebimento, centrifugação e armazenamento das amostras de sangue.

Ao Osmar Luiz Zacarias, pela oportunidade de realizar os exames em seu laboratório.

Ao Dr. Abílio Motta, pelo apoio científico e acolhimento em etapas importantes da tese.

Ao Serafim Fidalgo, pela disponibilidade em ajudar nos momentos de dificuldade.

À Tânia Joice, pela atenção oferecida.

Aos amigos do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC pela torcida, companheirismo e pelo carinho com que me receberam.

Aos pacientes que participaram do estudo, pela valiosa colaboração.

Façamos da interrupção um caminho novo...

Da queda, um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro!

Fernando Sabino

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviatura, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Látex: aspectos históricos	2
1.2	Alergia ao látex	3
1.3	Manifestações clínicas de alergia ao látex ou aos aditivos da borracha	5
1.4	Alérgenos do látex	6
1.5	Defeito de fechamento do tubo neural	10
1.6	A alergia ao látex e o defeito de fechamento do tubo neural	11
1.7	Imunoglobulina E (IgE) sérica específica	13
1.8	Imunoglobulina G subclasse 4 (IgG4) sérica específica	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Principais.....	18
2.2	Secundários	18
3	MÉTODOS	19
3.1	Casuística e delineamento do estudo	20
3.2	Descrição dos métodos.....	24
3.2.1	Coleta de sangue venoso periférico e armazenamento do soro	24
3.2.2	Dosagem de IgE sérica específica para látex, IgE sérica específica para alérgenos do látex e IgE sérica total.....	24
3.2.3	IgG4 sérica específica para látex	26
3.2.4	Análise Estatística	27

4	RESULTADOS	28
4.1	Parte 1: Casuística	29
4.1.1	Avaliação da etiopatogenia neurológica do DFTN.....	29
4.1.2	Doenças e comorbidades associadas com o DFTN.....	30
4.1.3	Fatores associados com sensibilização e alergia ao látex.....	30
4.1.4	Manifestações clínicas de alergia ao látex relatadas através de questionário específico	32
4.1.5	Fatores de gravidade para alergia ao látex	32
4.1.6	Dosagens de Imunoglobulinas	33
4.1.7	Parâmetros diagnósticos	34
4.2	Parte 2: Comparação entre grupo controle negativo e alérgico - Descrição analítica dos resultados.....	35
4.2.1	Perfil de sintomas de acordo com questionário clínico após classificação dos pacientes no grupo alérgico a látex.....	35
4.2.2	Fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo.....	36
4.2.3	Fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo	37
4.2.4	Dosagem de Imunoglobulinas	39
4.2.5	Acurácia e concentração de corte da IgE sérica específica para os alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo	40
4.2.6	Avaliação da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do grupo controle negativo e alérgico ao látex	42
4.2.7	Acurácia e nota de corte da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do grupo controle negativo e alérgico ao látex	43
4.3	Parte 3: Comparação entre grupo sensibilizado e alérgico - Descrição analítica dos resultados.....	44
4.3.1	Fatores clínicos associados com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado	44
4.3.2	Fatores cirúrgicos associados com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado	45
4.3.3	Dosagem de Imunoglobulinas	47

4.3.4	Acurácia e concentração de corte da IgE sérica específica para os alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado	48
4.3.5	Acurácia e concentração de corte da IgE sérica específica para látex (k82) no diagnóstico de alergia ao látex	50
4.3.6	Avaliação da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do sensibilizado e alérgico ao látex	51
4.3.7	Acurácia e nota de corte da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do grupo sensibilizado e alérgico ao látex	52
4.4	Parte 4: Escore clínico e regressão logística	53
4.4.1	Desenvolvimento do escore clínico de rastreio para diagnóstico de alergia ao látex	53
4.4.2	Regressão logística para variáveis do grupo controle negativo em relação ao alérgico	55
4.4.3	Regressão logística para variáveis do grupo sensibilizado em relação ao alérgico	55
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÕES	76
7	ANEXOS	78
8	REFERÊNCIAS	82

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Classificação dos quatro grupos de acordo com a avaliação clínica baseada em sintomas de hipersensibilidade imediata ao látex associada ao resultado da IgE sérica específica para látex (K82)34
- Gráfico 2** – Representação gráfica da acurácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo demonstradas pela área sob curva ROC41
- Gráfico 3** – Representação gráfica da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos controle negativo e alérgico ao látex.....42
- Gráfico 4** – Representação gráfica da acurácia da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex no diagnóstico dos pacientes do grupo controle negativo em relação ao grupo alérgico demonstradas pela área sob curva ROC.....43
- Gráfico 5** – Representação gráfica da acurácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado demonstradas pela área sob curva ROC49
- Gráfico 6** – Representação gráfica da acurácia da IgE sérica específica para látex no diagnóstico de alergia a látex demonstradas pela área sob curva ROC50
- Gráfico 7** – Representação gráfica da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos sensibilizado e alérgico ao látex51
- Gráfico 8** – Representação gráfica da acurácia da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex no diagnóstico dos pacientes sensibilizados em relação ao grupo alérgico demonstradas pela área sob curva ROC52
- Gráfico 9** – Representação gráfica da acurácia do escore clínico por grupo de sintomas, escore final e escore ponderal no diagnóstico de alergia ao látex, demonstradas pela área sob curva ROC53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Manifestações clínicas de hipersensibilidade tipo I relacionadas à alergia ao látex	6
Tabela 2 –	Classificação dos níveis neurológicos de lesão	29
Tabela 3 –	Doenças e comorbidades associadas ao DFTN	30
Tabela 4 –	Avaliação das variáveis categóricas que poderiam estar associadas com sensibilização e alergia ao látex	31
Tabela 5 –	Avaliação das variáveis contínuas que poderiam estar associadas com sensibilização e alergia ao látex	31
Tabela 6 –	Médias de IgE sérica específica para látex, IgE sérica específica para alérgenos do látex, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex	33
Tabela 7 –	Manifestações clínicas de alergia ao látex (n=49)	35
Tabela 8 –	Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis categóricas)	36
Tabela 9 –	Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis contínuas) ..	37
Tabela 10 –	Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis categóricas)	38
Tabela 11 –	Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis contínuas)	38
Tabela 12 –	Acurácia, nota de corte, sensibilidade e especificidade para variáveis clínicas e cirúrgicas categorizadas na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico ao látex	39
Tabela 13 –	Médias de IgE sérica específica para látex e seus alérgenos, IgE sérica específica para ácaros, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex nos grupos controle negativo versus alérgico	40
Tabela 14 –	Acurácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo	41

Tabela 15 – Mediana da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos controle negativo e alérgico ao látex.....	42
Tabela 16 – Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis categóricas).....	44
Tabela 17 – Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis contínuas).....	45
Tabela 18 – Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis categóricas)	46
Tabela 19 – Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis contínuas).....	46
Tabela 20 – Acurácia, nota de corte, sensibilidade e especificidade para variáveis clínicas e cirúrgicas categorizadas na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico ao látex ...	47
Tabela 21 – Médias de IgE sérica específica para látex e seus alérgenos, IgE sérica específica para ácaros, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex nos grupos sensibilizado versus alérgico	48
Tabela 22 – Acurácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle sensibilizado versus alérgico....	49
Tabela 23 – Mediana da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos sensibilizado e alérgico ao látex.....	51
Tabela 24 – Acurácia, sensibilidade e especificidade das manifestações clínicas agrupadas em sistemas no diagnóstico de alergia ao látex	53
Tabela 25 – Escore dos sintomas.....	54
Tabela 26 – Regressão logística para fatores associados com alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo	55
Tabela 27 – Regressão logística para fatores associados com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado	56

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AACD	Associação de Assistência à Criança Deficiente
ASC	Área sob a curva
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
DFTN	Defeito de fechamento do tubo neural
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
FDA	Food and Drug Administration
Hev b	Hevea brasiliensis
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antígeno leucocitário humano)
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da USP
IC	Intervalo de confiança
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgM	Imunoglobulina M
IgG1	Imunoglobulina G, subclasse 1
IgG2	Imunoglobulina G, subclasse 2
IgG3	Imunoglobulina G, subclasse 3
IgG4	Imunoglobulina G, subclasse 4
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-10	Interleucina 10
IL-13	Interleucina 13
IQR	Intervalo interquartil
IUIS	International Union of Immunological Societies

kU_A/L	Kilounits of allergen specific IgE per liter
K82	Código que classifica o produto IgE específica sérica para látex
LTPs	Proteínas de transferência de lipídeos
L5	Quinta vértebra lombar
mg_A/L	Miligrama alérgeno por litro
mg/L	Miligrama por litro
ng/m³	Nanograma por metro cúbico
n°	Número
REF	Fator de alongamento da borracha
ROC	Receiver Operating Characteristic (característica operativa do receptor)
S1	Primeira vértebra sacral
Th1	Linfócito <i>Thelper</i> -1
Th2	Linfócito <i>Thelper</i> -2

RESUMO

Garro LS. *Identificação dos fatores associados à sensibilização e alergia ao látex em pacientes com defeito de fechamento do tubo neural* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 90p.

A alergia ao látex representa um importante problema de saúde em pacientes denominados de risco e está relacionada com a ocorrência de diversas manifestações clínicas, inclusive reações potencialmente fatais. O estudo de fatores associados à sensibilização e alergia ao látex é fundamental para o estabelecimento de medidas eficazes quanto à prevenção, tratamento e conhecimento do prognóstico. O principal grupo de risco para a alergia ao látex são os pacientes com defeito de fechamento do tubo neural. O estudo atual teve como objetivo principal identificar fatores clínicos e sorológicos associados à sensibilização e alergia ao látex em pacientes com defeito de fechamento do tubo neural. A pesquisa também analisou concentrações de corte de IgE específica sérica para látex e alérgenos do látex que pudessem identificar pacientes sensibilizados e alérgicos ao látex e avaliou o comportamento da IgG4 específica para látex como fator de proteção associado à ausência de sintomas. Com o intuito de responder estas perguntas, foi realizado um estudo transversal tipo coorte retrospectiva com 400 pacientes com defeito de fechamento do tubo neural, entre 0 e 18 anos, que estavam em seguimento na Associação de Assistência à Criança Deficiente – AACD. Após responderem a questionário específico, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue periférico para a detecção dos níveis séricos de IgE total, IgE e IgG4 séricas específicas para látex, IgE sérica específica para rHevb1, 3, 5, 6.01, 6.02, 8, 9 e 11, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, abacate, banana, castanha, mamão, batata, através da metodologia ImmunoCap®. De acordo com a história clínica e o valor da IgE sérica específica para látex, os pacientes foram classificados em quatro grupos: sensibilizados assintomáticos ao látex, alérgicos ao látex, sintomáticos sem sensibilização e controle negativo. A prevalência total de sensibilização ao látex nesta amostra de pacientes foi de 33,2%, sendo 12,2% alérgicos e 21,0% sensibilizados assintomáticos ao látex. Os sintomas cutâneos foram a manifestação clínica mais comum de alergia ao látex (79,6%), sendo a urticária de contato a mais prevalente (67,3%). Houve episódios de anafilaxia associados à exposição ao látex em 21 pacientes (5,2%). Níveis de IgE sérica específica para látex de 0,77 kU_A/L foram capazes de diferenciar com boa acurácia os pacientes alérgicos dos demais. Na comparação entre os grupos controle negativo e alérgico, sensibilizado e alérgico, houve diferença entre as variáveis clínicas, cirúrgicas e laboratoriais que estiveram associadas à alergia ao latex. A razão entre

IgG4/IgE séricas específicas para látex foi estatisticamente maior no grupo controle negativo. A análise multivariada mostrou na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico que a presença de IgE sérica específica para rHevb1 e IgE rHevb5 estão associadas com alergia. Na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico, houve associação de alergia com a presença de IgE sérica específica para rHevb5 e com escore clínico $\geq 40\%$. Por outro lado, a IgG4 sérica específica para látex esteve associada à ausência de sintomas no grupo sensibilizado.

Descritores: 1.Defeitos do tubo neural 2.Grupos de risco 3.Criança 4.Adolescente 5.Látex 6.Hipersensibilidade ao látex 7.Luvas cirúrgicas 8.Hipersensibilidade imediata 9.Hipersensibilidade tardia 10.Anafilaxia 11.Imunoglobulina G 12.Imunoglobulina E 13. Hipersensibilidade ao látex /diagnóstico 14.Escore 15.Nota de corte

ABSTRACT

Garro LS. *Identification of factors associated with latex sensitization and allergy in patients with defects of neural tube closure* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 90p.

Latex allergy is an important health problem in patients at risk groups and it is associated with the occurrence of many clinical manifestations, including potentially fatal reactions. The study of factors associated with latex sensitization and allergy is crucial to establish effective measures of prevention, treatment and prognostic. The main risk group for latex allergy is patients with neural tube defects. The objective of this study was to identify the clinical and serologic factors associated with sensitization and allergy to latex. Levels of specific IgE to latex and latex allergens associated with allergy, as well as levels of specific IgG4 associated with clinical tolerance, were established, and its accuracy and cutoff values were calculated. The profile of clinical manifestations, including anaphylaxis, was also characterized. This study was a retrospective cross-sectional cohort of 400 patients with neural tube defects, between 0 and 18 years, who were being followed at the Association for Assistance of Disabled Children - AACD. After answering a specific questionnaire, patients were submitted to blood draw for the detection of total IgE, specific IgG4 to latex, and specific IgE to latex, rHevb (1, 3, 5, 6.01, 6.02, 8, 9, 11), *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, avocado, banana, cashew, papaya, and potato, by ImmunoCAP ® methodology. According to the history and value of specific IgE to latex, patients were classified into four groups: sensitized asymptomatic patients, allergic patients, symptomatic patients and negative control. The overall prevalence of latex sensitization in this sample of patients was 33.2%, with 12.2% of allergic and 21.0% of sensitized patients. The skin symptoms were the most common clinical manifestation of latex allergy (79.6%), and contact urticaria was the most prevalent (67.3%). Anaphylaxis after latex exposure was observed in 21 patients (5.2%). Levels of specific IgE to latex of 0.77 kU_A/L were able to differentiate allergic patients, with good accuracy. Comparing the negative control and allergic groups, the sensitized and allergic groups they had different clinical, surgical and laboratory factors associated with allergy to latex. The ratio serum specific IgG4/IgE to latex was statistically higher in the negative control group. Multivariate analysis showed, in the comparison between the negative control and allergic groups, that the presence of serum specific IgE to rHevb1 and rHevb5 were associated with allergy. Comparing the sensitized and allergy groups, allergy was associated with the presence of serum specific IgE to rHevb5 and clinical score $\geq 40\%$. Moreover, serum specific IgG4 to latex was associated with lack of symptoms in the sensitized group.

Descriptors: 1.Neural tube defects 2.Risk groups 3.Child 4. Adolescent 5.Latex 6.Latex hypersensitivity 7.Gloves, surgical 8.Hypersensitivity, immediate 9.Hypersensitivity, delayed 10.Anaphylaxis 11.Immunoglobulin G 12.Immunoglobulin E 13.Latex hypersensitivity/diagnosis 14.Score 15.Cut off

1 INTRODUÇÃO

1.1 Látex: aspectos históricos

O látex natural é uma seiva extraída da seringueira (*Hevea brasiliensis*) que desde cedo foi utilizado pelas civilizações devido suas propriedades elásticas. No século XVI os exploradores espanhóis da América do Sul descreveram a colheita de uma substância leitosa com a qual os indígenas fabricavam brinquedos com propriedades elásticas. No final do século XVIII o látex começou a ser utilizado nos países industrializados para impermeabilizar vestuário. No entanto, o látex era pouco elástico e resistente, quebrando facilmente, sobretudo quando submetido a baixas temperaturas nos países de clima frio. No século XIX, com a descoberta da vulcanização, união dos polímeros de hidrocarbonetos da borracha por pontes de sulfito, o látex entrou na era industrial (Ferreira, 2005). Após o processo de industrialização, com objetivo de melhorar as propriedades de elasticidade, resistência e impermeabilização, o látex passou a ser um produto usado na composição de diversos materiais de uso médico-hospitalar (luvas, catéteres, máscaras, drenos, garrotes, entre outros) e de uso diário (preservativos, balões, brinquedos, chupetas, entre outros) (Gaspar e Faria, 2012; Ferreira, 2005; Binkley et al., 2003).

Após os anos 80 a alergia ao látex eclodiu como uma entidade clínica emergente. O aumento da prevalência e gravidade das reações foi associado a diversos fatores, entre eles, a generalização do uso de luvas e preservativos na profilaxia contra os vírus HIV e hepatites, aumentando o contato e a sensibilização às proteínas do látex, além da necessidade de aumento da produção, com alterações no processo de fabricação e enriquecimento do conteúdo proteico alergênico nos produtos finais (Gaspar e Faria, 2012; Lopes, 2005).

A primeira descrição de alergia ao látex conhecida é de 1927, na Alemanha, correspondendo ao caso de uma doente em quem foi colocada

uma prótese dentária contendo uma parte de borracha para auxiliar a fixação. A partir dessa data, a doente passou a ter queixas diárias de urticária e múltiplos episódios de angioedema labial e perioral que desapareceram após a remoção da prótese e que reapareceram após a recolocação da mesma. A colocação dos diferentes materiais em etapas para compor a prótese permitiu incriminar o componente de borracha. Após esse relato, seguiram-se mais dois casos isolados, ambos publicados em língua alemã (Lopes, 2005). O primeiro relato, em inglês, surgiu em 1979 quando Nutter descreve o caso de uma dona de casa com dermatite atópica pré-existente e com episódios repetidos de urticária de contato, alguns minutos após o uso de luvas de cozinha. Os testes cutâneos efetuados com soluções obtidas a partir de luvas de borracha em álcool e água foram positivos, demonstrando-se assim um fenômeno mediado por IgE (Nutter et al., 1979). A partir de 1980 surgiram na literatura mundial diversos relatos de reações de hipersensibilidade imediata ao látex e os primeiros casos de anafilaxia intraoperatória pelo látex foram descritos em 1984 (Lopes, 2005).

1.2 Alergia ao látex

A alergia ao látex tem recebido grande atenção nos últimos anos devido a sua incidência e a potencial gravidade das reações que provoca (Carvalho, 2005). Apesar da prevalência de sensibilização pelo látex na população geral ser menor do que 1% (Liss et al., 1999), ela pode ser muito alta em grupos de risco específicos. A alergia ao látex é reconhecida atualmente como um problema de saúde em diversos países (Valls et al., 2004; Miranda, 2005).

O principal grupo de risco para sensibilização ao látex são os pacientes com defeito de fechamento do tubo neural (DFTN). Os outros grupos de risco são os pacientes submetidos a múltiplas cirurgias, principalmente com malformações urológicas, ou ortopédicas; os profissionais com exposição ao

látex, incluindo aqueles da área da saúde e os que atuam na indústria do látex; e os trabalhadores da plantação da seringueira (Gaspar e Faria, 2012; Faria et al., 2008; Carvalho et al., 2005; Valls et al., 2004; Woods et al., 1997). Entretanto, estão descritos casos de reações alérgicas graves em indivíduos não pertencentes a grupos de risco, com a alergia ao látex afetando também a população em geral. Outras situações também se associam ao maior risco de alergia ao látex, como antecedentes de doenças atópicas (asma, rinite, conjuntivite, dermatite atópica) (Gaspar e Faria, 2012; Lopes, 2005), alergia alimentar com reatividade cruzada ao látex (Lopes, 2005) e dermatite nas mãos, pois leva à ruptura da camada córnea, facilitando a penetração dos alérgenos através da barreira dérmica (Gaspar e Faria, 2012; Carvalho, 2005; Valls et al., 2004).

As manifestações clínicas de alergia ao látex são muito diversas e dependem de vários fatores como: atopia, via de exposição, quantidade e duração do contato, sendo que estes fatores contribuem, inclusive, para os diferentes quadros clínicos (Gaspar e Faria, 2012; Lopes, 2005).

O látex pode entrar em contato com o indivíduo através de mucosas (vias aéreas, vias genito-urinárias e trato digestivo), pele, órgãos internos durante cirurgias, exposição intravenosa e inalatória (Binkley et al., 2003; Niggemann et al., 2000). O ar ambiente de centros cirúrgicos e de enfermarias contém partículas de látex em suspensão (aerossol) que são carregadas pelo talco lubrificante (amido de milho) utilizado nas luvas. O pó lubrificante é bastante leve e contém proteínas do látex, sendo o veículo para disseminação aérea do látex e permitindo contato do alérgeno com as mucosas das vias aéreas superiores e inferiores.

O contato frequente com o látex facilita o processo de sensibilização e posteriormente origina as reações alérgicas, que podem ser fatais. O nível de exposição necessária para produzir sensibilização não é conhecida. No entanto, concentração igual ou superior a $0,6 \text{ ng/m}^3$ de partículas de látex no ar ambiente tem sido referida como fator de risco para o início de sintomas em pessoas sensibilizadas (Lopes, 2005).

1.3 Manifestações clínicas de alergia ao látex ou aos aditivos da borracha

As manifestações clínicas atribuídas à alergia ao látex têm grande heterogeneidade. Os componentes relacionados com o aparecimento das manifestações clínicas são a proteína natural do látex e a presença de aditivos químicos, como antioxidantes e estabilizantes utilizados no processo de industrialização dos produtos que contém látex, por exemplo, os tiurans, os carbamatos, os benzotiazóis e a parafenilenodiamina (Gaspar e Faria, 2012; Lopes, 2005; Binkley et al., 2003). Os agentes químicos podem causar as reações de hipersensibilidade tipo IV e a proteína natural do látex pode causar as reações de hipersensibilidade tipo I. Eventualmente, a proteína natural do látex pode causar as reações de hipersensibilidade tipo IV (Gaspar e Faria, 2012; Binkley et al., 2003).

A dermatite de contato alérgica é desencadeada por reação de hipersensibilidade tipo IV. É mediada pelos linfócitos T e localiza-se em áreas de contato, sendo decorrente da sensibilização através da pele. As manifestações clínicas são eritema, edema e pápulas, além de prurido, vesículas, xerose e descamação, com evolução posterior para eczema, ulcerações e até necrose. Os sintomas geralmente são limitados à zona de contato, principalmente ocorrem em mãos e pés. A reação nos indivíduos sensibilizados surge de 4 a 6 horas após exposição, com pico entre 24 e 48 horas (Lopes, 2005).

Por outro lado, a dermatite de contato irritativa não tem base imunológica e é causada por múltiplos irritantes, como lavar frequentemente as mãos, contato com o pó lubrificante, oclusão ou fricção, que são potencializados pelo uso de detergentes ou produtos com PH alcalino. Ocorrem com maior frequência em região interdigital e na face dorsal das mãos (Gaspar e Faria, 2012).

As reações de hipersensibilidade tipo I são relacionadas ao desenvolvimento de IgE específica para as proteínas do látex (Binkley et al., 2003). As manifestações clínicas caracterizam-se por uma notável diversidade,

podendo variar desde um prurido local até episódios de choque anafilático e morte (Carvalho, 2005). A reação sistêmica corresponde a anafilaxia que pode surgir como a primeira manifestação de alergia ao látex, embora o mais frequente seja aparecer após alguns anos de outras manifestações (Lopes, 2005) (Tabela 1).

Tabela 1 – Manifestações clínicas de hipersensibilidade tipo I relacionadas à alergia ao látex

SISTEMA ENVOLVIDO	SINAIS E SINTOMAS
Cutâneo	eritema, prurido, urticária, angioedema
Ocular	eritema, edema, prurido, lacrimejamento
Respiratório	rinite, tosse, disfonia (rouquidão), sibilância, dispnéia,
Digestivo	diarréia, dor abdominal
Cardiovascular	colapso circulatório, choque, parada cardíaca

(Adaptado de Lopes, 2005)

1.4 Alérgenos do látex

A composição do látex natural contém uma grande variedade de substâncias, entre elas, água, proteínas, açúcares, glicoesteróides e a unidade funcional da borracha, a *cis-1,4-poliisoprene*. O conteúdo proteico do látex varia de 1 a 2% do seu conteúdo total, tendo sido identificados no látex natural mais de 240 polipeptídeos, com pesos moleculares entre 4 a 200 kDa. Cerca de 25% destes peptídeos apresentam propriedades alergênicas, ou seja, capacidade de induzir produção de IgE específica (Gaspar e Faria, 2012; Gaspar, 2005).

Durante a manufatura do látex, após a colheita, a amônia é adicionada como conservante, o que reduz o conteúdo proteico do látex por hidrólise e precipitação de proteínas, mas pode levar ao aparecimento de novos peptídeos com capacidade alergênica. Muitos outros produtos químicos são adicionados ao látex natural, antes, durante e após o processamento, incluindo antioxidantes, emulsionantes, estabilizantes e

aceleradores. O processamento converte a seiva em concentrado de látex líquido ou de borracha seca (Cabañes et al., 2012; Sá et al., 2010).

O concentrado de látex é usado para fazer itens como luvas, preservativos, balões, catéteres, chupetas de bebê, entre outros. Este concentrado de látex contém cerca de 1% de proteínas e apenas uma pequena parte permanece no produto fabricado. Esta proteína é responsável por reações mediadas por IgE (Cabañes et al., 2012; Sá et al., 2010).

A borracha seca é o ingrediente essencial de pneus, tubos, mangueiras, calçados, componentes automotivos, peças de engenharia, e adesivos. A borracha seca, no entanto, contém muito pouca proteína e, por conseguinte, é muito menos imunogênica. Neste tipo de produto, o teor de proteínas é mais baixo, pois a borracha é submetida ao processo de vulcanização que desnaturaliza as proteínas (Cabañes et al., 2012; Sá et al., 2010).

Os alérgenos do látex podem ser divididos de acordo com sua função biológica, pois são proteínas do reino vegetal. Segundo o Comitê Internacional de Nomenclatura de Alérgenos da IUIS (*International Union of Immunological Societies*), atualmente existem 14 alérgenos do látex identificados e caracterizados, os quais foram denominados de Hevb1 a Hevb14 (www.allergen.org). Os alérgenos do látex podem ser divididos conforme sua atividade biológica em proteínas envolvidas na biossíntese dos polímeros de polisopreno e coagulação do látex (Hevb1 e 3), proteínas do sistema de defesa das plantas (Hevb2, 6, 7, 11, 14) e proteínas estruturais (Hevb4, 5, 8, 9, 10).

Características dos principais alérgenos do látex:

- Hevb1: fator de alongamento da borracha, chamado REF, foi o primeiro alérgeno do látex a ser caracterizado. É um alérgeno principal em pacientes com DFTN e secundário em profissionais da área de saúde. Como é insolúvel em água, a sua disponibilidade por inalação é baixa (Cabañes et al., 2012; Sá et al., 2010).

- Hevb2: é uma β -1,3-glucanase. É um alérgeno principal em trabalhadores da área da saúde. Tem ação antifúngica. Foi documentada existência de reatividade cruzada com a glucanase da banana e tomate (Gaspar e Faria, 2012; Sá et al., 2010). Não há descrição de diferença na sensibilização entre pacientes submetidos a múltiplas cirurgias e os profissionais de saúde (Palosuo et al., 2007).
- Hevb3: chamado REF-like. Tem semelhança estrutural com Hevb1, com o qual apresenta reatividade cruzada e é insolúvel em água. É um alérgeno principal em pacientes com DFTN (Cabañes et al., 2012; Sá et al., 2010).
- Hevb4: alérgeno secundário do látex, com relevância clínica ainda indeterminada, embora tenha sido demonstrada sensibilização em 39% dos trabalhadores da área de saúde (Bernstein et al., 2003).
- Hevb5: chamada proteína ácida do látex. É um alérgeno principal em diferentes grupos de risco, com sensibilização em 92% dos trabalhadores da área de saúde e 56% dos pacientes com DFTN (Slater et al., 1996). Foi documentada a existência de reatividade cruzada com o kiwi (Beezhold et al., 1999) e com a mandioca (Santos et al., 2013), além de estar associado a anafilaxia intraoperatória em pacientes sensibilizados (Garnier et al., 2012).
- Hevb6: a heveína (Hevb6.02), domínio N-terminal da pró-heveína (Hevb6.01), pertence à família das quitinases, com função antifúngica e inseticida. Tem papel preponderante na síndrome látex-fruta, pois sua sequência mostra mais de 50% de identidade com quitinases de frutas como banana, abacate e castanha (Gaspar e Faria, 2012; Blanco et al., 1999). É um alérgeno principal em trabalhadores da área da saúde (Gaspar e Faria, 2012).
- Hevb7: chamada patatina do látex. Tem ação inseticida. É um alérgeno secundário. Apesar de apresentar homologia estrutural com a patatina da batata, este alérgeno é inativado pelo calor, justificando a ausência de manifestações clínicas após a ingestão do alimento (Gaspar e Faria, 2012; Cabañes et al., 2012).
- Hevb8: é uma profilina, proteína comum no reino vegetal, pois participa da formação do citoesqueleto dos vegetais. Apesar de funcionar como um panalérgeno, é um alérgeno secundário. Foi documentada homologia

estrutural com profilina da banana e pólenes (ambrósia, gramíneas e bétula), mas habitualmente não desencadeia manifestações clínicas (Gaspar e Faria, 2012).

- Hevb9: chamada enolase do látex. É uma enzima, com função glicolítica. Tem reatividade cruzada com a enolase do tomate e do fungo *Cladosporium* e *Alternaria*. É um alérgeno secundário e sua importância clínica é discutível (Gaspar e Faria, 2012; Cabañes et al., 2012).
- Hevb10: é uma superóxido dismutase que participa da destruição de radicais livres. É um alérgeno secundário com homologia com as enzimas de mesma função no *Aspergillus* (Gaspar e Faria, 2012). Parece não ter relevância clínica (Rihs et al., 2001).
- Hevb11: é uma quitinase de classe I, sendo um alérgeno secundário. Tem baixa reatividade cruzada com a Hevb6.02 e sua reatividade cruzada com frutas é desconhecida (Cabañes et al., 2012).
- Hevb12: é uma proteína de transferência de lipídeos (LTPs) e também um panalérgeno de origem vegetal. Tem função antimicrobiana e antifúngica. É um alérgeno secundário e foi documentada reatividade cruzada com frutas da família das *Rosaceas*, como pêssgo e ameixa (Gaspar e Faria, 2012; Cabañes et al., 2012).
- Hevb13: chamada esterase do látex. É um alérgeno secundário e a sensibilização ocorre principalmente em profissionais da área da saúde (Cabañes et al., 2012). Gaspar e Faria (2012) contrapõem-se a este dado e se referem ao Hevb13 como alérgeno principal em profissionais da área da saúde.
- Hevb14: chamada hevamina. É uma quitinase. Sua relevância clínica ainda não foi estabelecida, embora tenha sido descrita como alérgeno principal na população de Taiwan (Gaspar e Faria, 2012; Cabañes et al., 2012; Lee et al., 2005).

Diferenças no perfil de sensibilização ao látex têm sido descritas entre aqueles pacientes com intervenções cirúrgicas de repetição e profissionais da área da saúde. Os alérgenos principais na sensibilização dos pacientes

com DFTN são o Hevb1 (presente em 70 a 100% destes pacientes) e Hevb3 (presente em 50 a 85% destes pacientes) (Gaspar e Faria, 2012; Raulf-Heimsoth et al., 2007). O Hevb7 também é um alérgeno relevante nestes pacientes (Rozynek et al., 2006; Wagner et al., 2001). Ainda não se sabe a razão exata para esta discrepância no perfil de sensibilização entre pacientes com DFTN e profissionais da área da saúde.

1.5 Defeito de fechamento do tubo neural

O DFTN é uma má formação complexa do tubo neural, onde ocorre uma falha na fusão dos elementos posteriores da coluna vertebral, causando a falta de fechamento do canal vertebral e displasia da medula espinhal. O defeito acontece entre a terceira e quinta semana de vida intrauterina e nem sempre é diagnosticado durante a gravidez (Fernandes et al., 2007).

A incidência da doença na população mundial é de aproximadamente 1/1.000 nascidos vivos. A causa exata do DFTN é desconhecida, mas provavelmente deve ser multifatorial. É mais frequente na raça branca, no sexo feminino e se relaciona às gestantes com dieta pobre em ácido fólico, ou que fazem ingestão de substâncias antagonistas do ácido fólico, como os anticonvulsivantes (Fernandes et al., 2007).

Os termos disrafismo espinhal, mielodisplasia e espinha bífida são considerados sinônimos. O termo DFTN é um termo genérico, compreendendo doenças com características anatômicas distintas. A mielomeningocele é a alteração mais frequente, correspondendo a 85% dos casos de DFTN (Fernandes et al., 2007)

A criança com DFTN apresenta comprometimento funcional de vários órgãos e sistemas ao nascimento. A displasia medular promove paralisia em graus variados, que atinge os membros inferiores, a bexiga e o intestino, além da ausência de sensibilidade abaixo do nível da lesão medular. Outras comorbidades como, a hidrocefalia, podem estar associadas, comprometendo ainda mais as funções da criança. Os defeitos urológicos como a incontinência

urinária, malformações renais e a infecção urinária também podem estar associados; além disso, podem ocorrer deformidades ortopédicas do tronco, quadril, joelho, tornozelo e pé (Fernandes et al., 2007).

A necessidade de procedimentos precoces leva ao contato com látex nas primeiras horas de vida, pois o fechamento do tubo neural deve ocorrer nas primeiras 48 horas e se houver presença de hidrocefalia, poucas semanas após, nova cirurgia será necessária (Hocheitner et al., 2001). A presença de hidrocefalia sempre deve ser avaliada e, quando indicado, a derivação ventrículo-peritoneal (DVP) deverá ser instalada (Fernandes et al., 2007). É comum a realização de outros procedimentos, o que constitui um dos fatores descritos como responsáveis para que os pacientes com DFTN sejam o maior grupo de risco para alergia ao látex (Pires et al., 2002).

1.6 A alergia ao látex e o defeito de fechamento do tubo neural

O principal grupo de risco para alergia ao látex são os pacientes com DFTN (Faria et al., 2008; Rendeli et al., 2006; Carvalho et al., 2005; Valls et al., 2004; Buck et al., 2000; Woods et al., 1997). A prevalência de sensibilização ao látex para crianças com DFTN varia entre 4,3% e 72% em diferentes centros especializados no tratamento da doença (Rendeli et al., 2006; Cremer et al., 1998; Mazón et al., 1997; Konz et al., 1995; Capriles-Hulett et al., 1995; Ellsworth et al., 1993; Yasmin et al., 1992; Slater et al., 1991).

A alta prevalência de alergia ao látex em pacientes com DFTN tem sido associada a diversos fatores. Os estudos associam esta alta prevalência principalmente a precocidade da primeira cirurgia, número de cirurgias realizadas com frequente exposição de superfície mucosa e parenteral aos alérgenos das luvas, exposição meníngea ao látex, devido aos múltiplos procedimentos de DVP, predisposição genética, e mecanismos neuroimunes alterados. Além disso, pacientes com DFTN tendem a se sensibilizar com os alérgenos Hevb1 e Hevb3, presentes na face externa das luvas de látex. Em contrapartida, os profissionais da área de saúde apresentam maior sensibilização aos alérgenos Hev b5 e 6.02, presentes

na face interna das luvas (Peixinho et al., 2008; Peixinho et al., 2011; Bernstein et al., 2003; Wagner et al., 2001; Hochleitner et al., 2001; Fernandes et al., 2006; Fernandes et al., 2007).

Há evidências de que existe relação entre o sistema imunológico e nervoso, resultando em maior sensibilização ao látex em pacientes com distúrbios neurológicos, como é o caso da mielomeningocele (Fridman et al., 1997). A potencial contribuição da genética é baseada na associação do antígeno leucocitário humano HLA DRB1 0701 (DR7) e a resposta para produção de IgE específica para Hevb1. No caso do HLA-DRB4 e HLA-DQB8 a resposta para a produção de IgE específica é para Hevb6 (Szépfalusi et al., 1999). Entretanto, diversos estudos demonstram que os alérgenos principais para pacientes com DFTN são o Hevb1, 3 e 7, enquanto para profissionais da área da saúde são Hevb2, 5, 6.02 e 13 (Gaspar e Faria, 2012; Peixinho et al., 2011; Peixinho et al., 2008; Bernstein et al., 2003; Wagner et al., 2001) .

Hochleitner et al. (2001) demonstraram que a presença do DFTN representa um alto fator de risco independente para a sensibilização ao látex, seguido da atopia e do número de cirurgias. Entretanto, o retardo no primeiro contato do paciente com produtos de látex em algumas semanas ou meses reduz o risco de sensibilização pelo látex.

Mazón et al. (2005) demonstraram que não somente o número, mas também o tipo de cirurgia (urológica ou ortopédica) são fatores importantes no desenvolvimento de sensibilização ao látex em crianças com DFTN. Alguns autores também têm documentado a existência de hidrocefalia com DVP como importante fator de risco. A precoce exposição intratecal ao látex e o elevado número de cirurgias relacionadas à DVP são possíveis mecanismos. A hipótese de que o contato meníngeo com luvas de látex justifique esta elevada sensibilização é confirmada pela publicação de um caso clínico de uma criança com DVP onde IgE específica para látex foi detectada no fluido cerebrospinal (Shah et al., 1998).

A frequência de anafilaxia perioperatória relacionada ao látex é alta. Em estudos relacionados à população geral, o látex é descrito como o

segundo agente mais envolvido, atrás apenas dos bloqueadores neuromusculares. (Faria et al., 2008; Karila et al., 2005; Mertes et al., 2005; Chong et al., 2008). Em pacientes com DFTN o látex é o principal agente envolvido. Na AACD, os pacientes com DFTN com suspeita de alergia ao látex são submetidos a cirurgias e procedimentos em ambientes isentos de látex, de modo que a ocorrência atual de anafilaxia intraoperatória nestes pacientes é rara.

Fernandes et al (2006) observaram prevalência de sensibilização pelo látex em 29,5% dos 187 pacientes portadores de DFTN avaliados em estudo realizado na AACD (Associação de Assistência à Criança Deficiente). A idade média dos pacientes foi de 7 anos e três meses (variando de 6 meses a 35 anos) e a sensibilização ao látex aumentou de acordo com a idade. O aumento da idade correlacionou-se significativamente com a sensibilização ao látex e com as manifestações clínicas de alergia.

No diagnóstico da alergia ao látex, o paciente deve ser submetido a um questionário detalhado (Carvalho et al., 2005). O FDA (Food and Drug Administration) recomenda que todos os pacientes sejam questionados sobre alergias prévias ao látex, principalmente os portadores de DFTN e os demais pertencentes a outros grupos de risco, além de preconizar o uso de ambiente desprovido de látex para casos confirmados ou suspeitos (Fernandes et al., 2006; Fridman et al., 1997).

1.7 Imunoglobulina E (IgE) sérica específica

Os anticorpos IgE produzidos pelos linfócitos B se encontram em baixa concentração no soro. O estímulo para sua produção ocorre em resposta a antígenos parasitas e a alérgenos ambientais (pólenes, ácaros, alimentos, pêlos ou escamas de animais, medicamentos e látex), como parte do padrão de resposta Th2. Os anticorpos IgE permitem o reconhecimento do antígeno nas reações de hipersensibilidade imediata ou tipo I. A natureza química e as características do antígeno promovem sua alergenidade,

principalmente o baixo peso molecular, a glicosilação e a alta solubilidade em fluidos corporais (Silva et al., 2008; Abbas e Lichtman, 2005).

As células dendríticas do epitélio capturam os alérgenos após o contato com os mesmos, os processam e os apresentam às células T nos linfonodos. A seguir, as células T, se diferenciarão em um subtipo Th2 com a produção de IL-4 e IL13 que estimularão a produção de IgE pelas células B. As IgEs produzidas irão se ligar à superfície dos mastócitos e basófilos através de receptores de alta afinidade. A ligação destas IgEs diretamente ao alérgeno em uma exposição futura levará à ativação de mastócitos e basófilos (Abbas e Lichtman 2005).

Mastócitos e basófilos ativados produzem e liberam três classes importantes de mediadores: aminas (histamina), mediadores de lipídeos (prostaglandinas, leucotrienos, e fator de ativação plaquetária) e citocinas (fator de necrose tumoral, IL-4 e IL-5). A IL-5 é uma potente ativadora de eosinófilos e atua no recrutamento destas células para os sítios inflamatórios na fase tardia da reação. Todos os mediadores liberados têm sua importância nas reações de hipersensibilidade imediata, levando a alterações de permeabilidade vascular, broncoconstrição, hipermotilidade intestinal e remodelamento dos tecidos (Abbas e Lichtman 2005).

A dosagem de IgE sérica específica é usada no diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediata. A sensibilidade destes testes laboratoriais para diagnóstico de alergia ao látex seria em torno de 73 a 79% e sua especificidade depende da população considerada. No caso de pacientes sensibilizados a pólenes que tem reatividade cruzada com látex haveria diminuição da especificidade do teste (Carvalho, 2005).

Ott et al. (2010) demonstraram os valores de sensibilidade e especificidade em estudo comparativo com duas técnicas laboratoriais padronizadas para dosagem de IgE sérica específica para látex e seus alérgenos. Foi realizado um estudo comparativo entre as dosagens de IgE séricas para látex, Hevb1, 3, 5, 6.02, 8, 9, 10 e 11, através dos métodos ImmunoCAP® e Microarray em 52 pacientes com história de sintomas imediatos na exposição ao látex e teste cutâneo de leitura imediata para

látex positivo. Os resultados mostraram que o ImmunoCAP® apresenta melhores valores de sensibilidade (98%) e especificidade (100%) na detecção da IgE específica para látex em comparação a análise isolada de IgE específica para cada um dos oito alérgenos do látex avaliados pela mesma técnica. Em relação ao Microarray, os autores demonstraram sensibilidade de 81% e especificidade de 83%, referentes à combinação de todas as dosagens para os alérgenos do látex. Estes resultados corroboram o uso do método ImmunoCAP® que forneceu melhores valores de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de alergia ao látex.

1.8 Imunoglobulina G subclasse 4 (IgG4) sérica específica

Os anticorpos IgG funcionam como anticorpos bloqueadores, pois competem com as IgEs pela captura dos alérgenos, podendo inibir a ativação e desgranulação de mastócitos e basófilos (Till et al., 2004). São anticorpos também produzidos pelas células B e dividem-se em subclasses IgG1, 2, 3, e 4. O enfoque da literatura é principalmente no papel da IgG4 específica bloqueando a reação de hipersensibilidade tipo I (Till et al., 2004).

A produção de IgE e IgG4 é estimulada pela IL-4 proveniente das células Th2 ativadas (Ishizaka et al., 1990). Entretanto, a produção de IL-10, principalmente por células T reguladoras, documentada em estudos com imunoterapia, modula a produção de IL-4, induzindo a troca de isotipos nas células B a favor da produção de IgG4. Com menor síntese de IgE, há redução da expressão dos receptores de alta afinidade para IgE na superfície dos mastócitos (Till et al., 2004; Ishizaka et al., 1990). Este seria um dos mecanismos de indução de tolerância imunológica que ocorre na imunoterapia específica. O paciente é exposto a doses progressivas e rotineiras do alérgeno e a partir disso a produção de IgG4 específica é induzida ao longo do tratamento (Till et al., 2004; Passalacqua et al., 2007; Linda et al., 2007).

A produção de IL-10 pelas células T reguladoras durante a imunoterapia (Till et al., 2004) suprime a produção de IgE e simultaneamente estimula o aumento da produção de IgG4 (Satoguina et al., 2005). Neste mecanismo de indução de tolerância, há modificação na resposta imune Th2, caracterizada pelo aumento das taxas na relação IgG4/IgE, relacionado ao aumento dos níveis de IgG4 e a diminuição dos níveis de IgE (Platts-Mills et al., 2001). A exposição a altas doses do alérgeno também pode induzir a ocorrência de resposta Th1, com modificação da polarização Th2/Th1 (Till et al., 2004). Além da imunoterapia, estes mecanismos também vêm sendo demonstrados em estudos com tolerância em alergia alimentar (Ito et al. 2012; Mousallem et al., 2012; Itoh et al., 2010; Savilahti et al., 2010; Jones et al., 2009; Tomicić et al. 2009).

A manutenção da tolerância imune por estímulo antigênico também levaria ao aumento da atividade das células T reguladoras, com maior produção de IL-10, inibição da IgE específica, redução do perfil Th2 e aumento da IgG4 e IgA (Soyer et al., 2013).

A exposição habitual ao látex que ocorre precocemente em pacientes com DFTN mantém-se muitas vezes em doses progressivas e rotineiras. Em alguns pacientes, a produção de IgG4 específica para látex poderia ocorrer associada a ausência de sintomas e de sensibilização como mecanismo de tolerância ao látex.

O estudo atual tem como objetivo principal identificar fatores clínicos, cirúrgicos e laboratoriais associados à sensibilização e alergia ao látex em pacientes com DFTN. Propõe-se a estabelecer concentrações de corte de IgE sérica específica para látex e alérgenos do látex que identifiquem pacientes sensibilizados e alérgicos ao látex. A pesquisa também avalia o comportamento da IgG4 específica para látex como fator de proteção associado à ausência de sintomas.

2 OBJETIVOS

2.1 Principais

- Identificar os possíveis fatores associados à sensibilização e alergia ao látex em pacientes com defeito de fechamento do tubo neural
- Estabelecer concentrações de corte de IgE específica sérica para látex e alérgenos recombinantes do látex para sensibilização e alergia ao látex
- Avaliar o perfil da IgG4 específica para látex associada à ausência de sintomas

2.2 Secundários

- Estimar as prevalências de sensibilização e alergia ao látex em pacientes com defeito de fechamento do tubo neural
- Avaliar o perfil de manifestações clínicas e anafilaxia relacionados à alergia ao látex

3 MÉTODOS

3.1 Casuística e delineamento do estudo

Estudo transversal tipo coorte retrospectiva que incluiu 400 crianças e adolescentes com DFTN em seguimento na Associação de Assistência à Criança Deficiente – AACD. Realizado no período entre novembro de 2009 e setembro de 2012. Foram incluídos no estudo pacientes de 6 meses a 18 anos, em condições clínicas para coleta de exame de sangue e sempre com a presença do responsável.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo nº 1219/09, e também pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da AACD, resolução nº 01/88.

Ao comparecerem na AACD para consulta no ambulatório especializado, os pacientes com DFTN eram convidados a participar do estudo. Os responsáveis pelas crianças receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e quanto à necessidade de coleta de sangue venoso periférico para participar desta. Após concordarem com a participação no estudo, os responsáveis pelos menores de idade, ou os pacientes com 18 anos assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido.

Em seguida os mesmos respondiam um questionário específico; em alguns casos os pacientes de maior faixa etária participavam das respostas sob a supervisão do responsável. O questionário abordava a ocorrência de manifestações clínicas relacionadas à exposição ao látex, assim como os fatores que foram avaliados como possivelmente associados à sensibilização ou alergia ao látex: o gênero, a idade atual, a idade da primeira cirurgia, o número de cirurgias, os tipos de cirurgias (ortopédicas, urológicas e/ou neurocirúrgicas), a presença de malformação urológica, de malformação nefrológica, a presença de hidrocefalia, a presença e tempo de uso de DVP, a presença e tempo de uso de vesicostomia e/ou cateterismo

vesical intermitente, a história pessoal de sintomas de atopia e/ou alergia alimentar associada com qualquer alimento, não apenas os descritos como apresentando reatividade cruzada com o látex, a presença de anafilaxia e seus graus e a classificação da etiopatogenia neurológica do DFTN (anexo 1). Os fatores citados acima foram avaliados como possíveis fatores associados ao desencadeamento de sensibilização e alergia ao látex. Os dados clínicos eram complementados por avaliação do prontuário médico quando necessário.

As manifestações clínicas de alergia ao látex, avaliadas pelo questionário incluíram sintomas de hipersensibilidade imediata (tipo I) e tardia (tipo IV). Em relação à hipersensibilidade imediata, foi avaliada a presença de sintomas nasais (espirros, coriza, prurido e congestão), oculares (prurido, eritema conjuntival e edema palpebral), cutâneos (prurido, urticária de contato, urticária difusa e angioedema), orofaríngeos (prurido, rouquidão, sufocamento e insuficiência respiratória) e pulmonares (tosse, broncoespasmo, dispnéia e opressão torácica). A classificação de anafilaxia ocorreu baseada na gravidade destes sintomas, em graus de intensidade crescente que variaram de 1 a 5: grau 1 (sinais/sintomas de 1 sistema envolvido: cutâneo, ou vias aéreas superiores, ou conjuntival, ou angioedema, não incluindo laringe, língua e úvula), grau 2 (sinais/sintomas de mais de 1 sistema envolvido, ou vias aéreas inferiores, ou gastrointestinal), grau 3 (vias aéreas superiores incluindo edema de laringe, língua, ou úvula, ou vias aéreas inferiores), grau 4 (falência respiratória, com ou sem perda de consciência, ou sinais/sintomas cardiovasculares) e grau 5 (óbito) (Cox et al., 2010). Em relação à hipersensibilidade tardia, foi avaliada a presença de dermatite de contato.

Após o término do interrogatório, os 400 pacientes eram submetidos à coleta de sangue venoso periférico para a detecção dos níveis séricos de:

- IgE específica para latex (K82)
- IgE específica para rHevb1
- IgE específica para rHevb3
- IgE específica para rHevb5

- IgE específica para rHevb6.01
- IgE específica para rHevb6.02
- IgE específica para rHevb8
- IgE específica para rHevb9
- IgE específica para rHevb11
- IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*
- IgE específica para *Blomia tropicalis*
- IgE específica para abacate
- IgE específica para banana
- IgE específica para castanha de caju
- IgE específica para mamão
- IgE específica para batata
- IgE total
- IgG4 específica para látex

Os valores de IgE sérica específica para látex e/ou alérgenos do látex foram considerados positivos quando $\geq 0,35 \text{ kU}_A/\text{L}$. Os valores de IgG4 para látex foram analisados a partir do nível $> 1,5 \text{ mg}_A/\text{L}$, referente a capacidade de detecção pelo método ImmunoCAP®. Os valores de IgE total $< 2 \text{ kU}/\text{L}$ eram inferiores ao limite detecção pelo método ImmunoCAP®.

A partir da história clínica, com a presença ou ausência de sintomas de hipersensibilidade imediata (tipo I) frente à exposição ao látex, associada à presença ou ausência de IgE sérica específica para látex (K82), os pacientes foram classificados em quatro grupos:

- **Sensibilizados Assintomáticos:** Pacientes com IgE sérica específica para látex(K82) $\geq 0,35 \text{ kU}_A/\text{L}$ e ausência de sintomas sugestivos de hipersensibilidade imediata tipo I.
- **Alérgicos:** Pacientes com IgE sérica específica para látex(K82) $\geq 0,35 \text{ kU}_A/\text{L}$ e presença de sintomas sugestivos de hipersensibilidade imediata tipo I.

- **Controle negativo:** Pacientes com IgE sérica específica para látex(K82) $< 0,35 \text{ kU}_A/\text{L}$ e ausência de sintomas sugestivos de hipersensibilidade imediata tipo I.
- **Unicamente sintomáticos:** Pacientes com IgE sérica específica para látex(K82) $< 0,35 \text{ kU}_A/\text{L}$ e presença de sintomas sugestivos de hipersensibilidade imediata tipo I.

Durante a apresentação dos resultados e discussão iremos nos referir aos grupos na forma apresentada acima.

Os pacientes foram classificados como atópicos quando apresentavam IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Blomia tropicalis* $\geq 0,35 \text{ kU}_A/\text{L}$. A dosagem de IgG4 específica para látex foi avaliada em associação à ausência de sinais e sintomas de alergia ao látex, na tentativa de identificar possível mecanismo protetor nos pacientes que não desenvolvem sintomas (sensibilizados assintomáticos e controle negativo).

Devido a grande variabilidade de manifestações clínicas associadas a reações de hipersensibilidade imediata relacionadas à alergia ao látex, um escore de sintomas foi desenvolvido para diferenciar os pacientes com maior chance de alergia. O escore clínico é um conjunto de variáveis diagnósticas que quando associadas entre si têm valor preditivo e assim conduzem o rastreio da população de risco. Os sintomas avaliados eram cutâneos, nasais, oculares, orofaríngeos e pulmonares, todos relacionados à hipersensibilidade do tipo I ao látex. Os pesos eram estabelecidos para cada sintoma em ordem crescente de acordo com a taxa de sensibilidade que este demonstrava no diagnóstico de alergia ao látex.

3.2 Descrição dos métodos

3.2.1 Coleta de sangue venoso periférico e armazenamento do soro

A coleta de sangue venoso foi realizada com scalp n° 21 ou 23, com o uso de luvas, garrote e curativo isento de látex. O material foi coletado em tubos não heparinizados e permaneceu em repouso sob uma bancada por até 6 horas. A seguir, o sangue foi centrifugado, o soro foi armazenado em alíquotas de 1,5 ml e congelado a - 20°C.

Em uma segunda etapa, as amostras foram descongeladas à temperatura ambiente e analisadas através da metodologia ImmunoCAP®. Esta metodologia utiliza um sistema automatizado para detecção de IgE total e IgE e IgG4 específicas.

3.2.2 Dosagem de IgE sérica específica para látex, IgE sérica específica para alérgenos do látex e IgE sérica total

A pesquisa de IgE sérica específica é um ensaio quantitativo *in vitro* que mede a IgE específica para um determinado alérgeno presente no soro do paciente, usando uma técnica de ELISA. O método ImmunoCAP® foi usado para mensurar IgE sérica específica para látex, rHevb1, 3, 5, 6.01, 6.02, 8, 9 e 11, abacate, banana, castanha, mamão, batata, além de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* e IgE total. Os alérgenos do látex foram todos recombinantes. O aparelho UniCAP system 250 (Phadia, Suécia) foi utilizado para estas dosagens de acordo com as instruções do fabricante. Ao trabalhar com a metodologia do ImmunoCAP®, o aparelho é programado para distribuir as amostras e reagentes, processando todos os passos, desde a incubação, o lavado, a medição do cálculo e a impressão dos resultados.

O exame consiste em um imunoensaio do tipo sanduíche (ELISA). O componente fundamental do teste é a fase sólida, o ImmunoCAP®, que é um derivado de celulose encapsulado. A base desta tecnologia é um

polímero de celulose num reservatório plástico que propicia alta capacidade de ligação dos alérgenos protéicos relevantes, inclusive aqueles presentes em baixos níveis. A fase sólida tem uma altíssima capacidade de ligação, sendo cerca de 150 vezes maior que a de uma superfície inerte de um tubo recoberto. Isto, associado às outras características do ImmunoCAP®, confere alta velocidade ao sistema de teste, precisão e reprodutibilidade, o que contribui para alta sensibilidade e especificidade dos ensaios.

Portanto, o alérgeno a ser estudado, acoplado por ligação covalente ao ImmunoCAP®, reage com as IgEs específicas contidas na amostra de soro do paciente. Após as IgEs não específicas serem eliminadas por lavagem, são adicionados anticorpos IgG anti-IgE marcados com uma enzima de modo a formar um complexo IgE – anti-IgE marcado. Após incubação, os anti-IgE-enzima não ligados são eliminados por nova lavagem e o complexo ligado é incubado com a solução reveladora (substrato da enzima). Após interrupção da reação, a fluorescência do eluato é medida. Quanto mais elevada é a fluorescência do eluato medida, mais elevada é a quantidade de IgE específica presente na amostra. Os resultados de amostras dos pacientes são comparados diretamente com os resultados obtidos pelos calibradores, que tem a função de avaliar se os resultados liberados estão de acordo com as condições ideais para o funcionamento do aparelho (Silva et al., 2008; Pastorello et al., 1991; Johansson et al., 1988; Wide et al., 1967). Esta metodologia tem a capacidade de detectar IgEs séricas específicas $\geq 0,10$ kU_A/L. No estudo atual, para classificação dos quatro grupos principais citados anteriormente, foram considerados positivos os exames com IgE sérica específica do látex $\geq 0,35$ kU_A/L. Entretanto, para avaliar os níveis de IgE sérica específica para alérgenos do látex, com objetivo de estabelecer sua acurácia e concentrações de corte para diagnóstico de alergia, foram avaliados os valores de IgE sérica específica $\geq 0,10$ KU_A/L.

A dosagem de IgE sérica total foi realizada para complementar a avaliação clínica global dos pacientes com foco em sensibilização e alergia.

Os valores de referência variam na literatura de acordo com diferentes populações estudadas (Kjellman et al., 1976; Zetterström et al. 1981).

A dosagem de IgE sérica total também foi realizada pelo UniCAP® system 250, simultaneamente as dosagens de IgE específicas. Os valores de IgE total foram analisados quando ≥ 2 kU/L, o que corresponde a capacidade de detecção do método ImmunoCAP®. O anti-IgE, acoplado por ligação covalente ao ImmunoCAP, reage com a IgE total na amostra do doente. Após a lavagem são adicionados anticorpos marcados com enzima contra a IgE para formarem um complexo. Após a incubação, a enzima-anti-IgE não ligada é lavada e eliminada e o complexo ligado é incubado com um substrato. Após interromper a reação, mede-se a fluorescência do eluído. A emissão de fluorescência é diretamente proporcional à concentração de IgE total na amostra. Para avaliar os resultados do teste, as respostas às amostras do doente são transformadas em concentrações com o recurso de uma curva de calibração. A reatividade cruzada com outras imunoglobulinas, como IgA, IgD, IgM e IgG não é detectável.

3.2.3 IgG4 sérica específica para látex

A metodologia utilizada para detecção da IgG4 sérica específica para látex também foi ImmunoCAP®. Entretanto, utilizamos o aparelho UniCAP system 100 (Phadia, Suécia) para estas dosagens de acordo com as instruções do fabricante. As amostras foram submetidas ao exame após diluição na proporção 1:2, devido a alta concentração de IgG no soro humano. O antígeno do látex, acoplado por ligação covalente ao ImmunoCAP (fase sólida), reage com os anticorpos IgG4 específicos do soro do doente. Após a lavagem da IgG4 não específica, são adicionados anticorpos, marcados com enzima, contra a IgG4 para formarem um complexo. Após a incubação, a enzima-anti-IgG4 não ligada é lavada e eliminada e o complexo ligado é incubado com o substrato. Após parar a reação, mede-se a fluorescência do eluído. Quanto mais elevada é a fluorescência do eluato medida, mais elevada é a quantidade de IgG4 específico presente na amostra. Para avaliar o resultado do teste, a

medida da amostra do doente é transformada em concentração através de comparação com uma curva de calibração. A reatividade cruzada da anti-IgG4 com IgG1, IgG2, IgG3, IgA, IgM e IgE foi <0,5%. O método tem a capacidade de detectar valores de IgG4 específica >1,5 mg_A/L (Okamoto et al., 2012).

3.2.4 Análise Estatística

Os dados contínuos, semicontínuos e semicategóricos foram inicialmente comparados com a Curva Normal pelo teste de Distância K-S e de Shapiro e classificados quanto a normalidade pela aderência a Curva de Gauss.

Os dados não paramétricos foram representados por mediana de quartis inferior e superior e comparados entre si através do teste de Mann-Whitney para duas amostras.

Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%); para a análise das matrizes de contingência utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson.

Os dados contínuos, semi-contínuos e semi-categóricos foram categorizados obedecendo a Curva ROC. Quando havia assimetria significativa para os dados, a soma da especificidade e sensibilidade foi utilizada para obter o ponto de corte para a categorização dos dados (não se utilizou o produto para não hiper-estimar a sensibilidade). Áreas sob a curva $\geq 0,7$ foram consideradas como de boa acurácia.

Para a Regressão Logística, utilizou-se como variáveis candidatas aquelas que apresentaram $p \leq 0,10$ para Razão de Verossimilhança. As variáveis preditoras do modelo foram determinadas por decomposição, sendo que as variáveis de menor influência foram retiradas uma a uma, até o modelo apresentar coesão ($p \leq 0,05$). Para as Regressões foram observados os valores de Beta, bem como os intervalos de confiança.

Foi considerado para todo o estudo risco alfa menor ou igual a 5% de cometer erro tipo I ou de 1ª espécie e risco Beta menor ou igual a 20% de cometer erro tipo II ou de 2ª espécie.

4 RESULTADOS

4.1 Parte 1: Casuística

A apresentação dos resultados está dividida em 4 partes para facilitar nossa compreensão e a comparação entre os grupos. Ao avaliar os fatores associados com sensibilização e alergia ao látex as variáveis foram classificadas em clínicas e cirúrgicas. De modo complementar foi feita a avaliação laboratorial dos pacientes.

O presente estudo é transversal tipo coorte retrospectiva, tendo sido realizado de novembro de 2009 até setembro de 2012 na AACD. No período estudado foram incluídos 400 pacientes com diagnóstico de DFTN, sendo que 201 pacientes (50,2%) eram do sexo feminino. Quanto a idade, 25 pacientes (6,25%) tinham menos de 1 ano, com mediana de 5 meses (4 - 7), e 375 pacientes (93,75%) tinham 1 ano ou mais, com mediana de 8,42 anos (5,5 - 11,42).

4.1.1 Avaliação do nível neurológico do DFTN

Os pacientes foram classificados em grupos de acordo com o nível neurológico do DFTN, demonstrando diferentes graus de comprometimento neuromotor. O grupo com nível de lesão alto destacou-se em relação aos demais, com 234 pacientes (58,50%), conforme pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação dos níveis neurológicos de lesão

NÍVEIS NEUROLÓGICOS DE LESÃO	n (%)
Alto	234 (58,50)
Assimétrico	18 (4,50)
Baixo	148 (37,0)
Total	400 (100)

Legenda: Nível alto= Occipital, Torácico ou Lombar Alto; Nível baixo= Lombar Baixo ou Sacral. Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

4.1.2 Doenças e comorbidades associadas com o DFTN

O DFTN pode associar-se a diversas doenças e comorbidades que acometem principalmente os grupos neurológico, urológico e nefrológico. A presença de hidrocefalia e o consequente uso de DVP foram os mais prevalentes na amostra estudada (Tabela 3).

Tabela 3 – Doenças e comorbidades associadas ao DFTN

PRINCIPAIS GRUPOS ACOMETIDOS	DOENÇAS E COMORBIDADES ASSOCIADAS AO DFTN	n (%)
Neurológico	Hidrocefalia	340 (85,0)
	Derivação ventrículo peritoneal	294 (73,5)
	Malformação urológica	32 (8,0)
Urológico	Necessidade de cateterismo vesical de alívio	236 (59,0)
	Necessidade de vesicostomia	46 (11,5)
Nefrológico	Malformação nefrológica	14 (3,5)

Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

4.1.3 Fatores associados com sensibilização e alergia ao látex

A pesquisa dos fatores que poderiam estar associados com sensibilização e alergia ao látex foi baseada em entrevista com questionário específico para os 400 pacientes complementado por dados do prontuário médico quando necessário (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 – Avaliação das variáveis categóricas que poderiam estar associadas com sensibilização e alergia ao látex

POSSÍVEIS FATORES ASSOCIADOS COM SENSIBILIZAÇÃO E ALERGIA AO LÁTEX	n (%)
Primeira cirurgia realizada com < 24 horas de vida	148 (37,0)
Primeira cirurgia realizada com ≥ 24 horas e < 1 ano de vida	230 (57,5)
Primeira cirurgia realizada com ≥ 1 ano de vida	13 (3,2)
Pacientes que realizaram alguma cirurgia durante a vida	390 (97,5)
Pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas	193 (48,2)
Pacientes que realizaram cirurgias urológicas	116 (29,0)
Pacientes que realizaram neurocirurgias	385 (96,2)
Pacientes que realizaram outras cirurgias	90 (22,5)
Pacientes com história pessoal de sintomas de atopia	162 (40,5)
Pacientes com sintomas de rinite	137 (34,3)
Pacientes com sintomas de asma	48 (12,0)
Pacientes com sintomas de conjuntivite	64 (16,0)
Pacientes com sintomas de DA	29 (7,3)
Pacientes com sintomas de AA	15 (3,8)

Legenda: DA: dermatite atópica, AA: alergia alimentar

Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Tabela 5 – Avaliação das variáveis contínuas que poderiam estar associadas com sensibilização e alergia ao látex

POSSÍVEIS FATORES ASSOCIADOS COM SENSIBILIZAÇÃO E ALERGIA AO LÁTEX	MEDIANA	IQR (25 - 75%)
Idade na 1ª Cirurgia < 1 dia (horas)	7,5	2 - 12
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 dia e < 1 mês (dias)	3	2 - 7
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 mês e < 1 ano (meses)	4	1 - 6
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 ano (anos)	3	2 - 5,6
Número total de cirurgias	4	2 - 6
Número de cirurgias ortopédicas	2	1 - 3
Número de cirurgias urológicas	1	1 - 2
Número de neurocirurgias	2	1 - 3
Número de outras cirurgias	1	1 - 2
Tempo de derivação ventrículo peritoneal (anos)	7,4	4,9 - 10,7
Tempo de cateterismo vesical intermitente (anos)	3,2	1 - 6,4
Tempo de vesicostomia (anos)	3,8	0,9 - 5,8

Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.

4.1.4 Manifestações clínicas de alergia ao látex relatadas através de questionário específico

Durante a avaliação através da entrevista por questionário específico dos 400 pacientes, 91 (22,7%) relataram sintomas desencadeados no contato com látex. Os sintomas observados com maior frequência foram os cutâneos (66 pacientes; 16,5%), seguidos pelos nasais (41 pacientes; 10,2%), oculares (32 pacientes; 8,0%), orofaríngeos (11 pacientes; 2,7%) e pulmonares (15 pacientes; 3,7%). A mediana da idade de início dos sintomas era de 4,7 anos (2,5 - 7,5).

Uma das perguntas da entrevista abordava a existência, ou não, de diagnóstico prévio de alergia ao látex. Sessenta e nove pacientes (17,2%) afirmaram já terem recebido diagnóstico prévio de alergia ao látex por médico. Destes, 43 pacientes (62,3%) já haviam sido submetidos à coleta de sangue para dosagem de IgE sérica específica para látex e/ou realizado teste epicutâneo com o alérgeno. Portanto, 1/3 dos pacientes apesar de terem recebido diagnóstico de alergia ao látex não haviam realizado testes *in vivo* ou *in vitro* para confirmar a sensibilização pelo látex. Nestes casos, o diagnóstico de alergia ao látex pelo médico foi baseado apenas em dados clínicos, a partir da queixa do paciente de manifestação clínica desencadeada pelo contato com objetos que continham látex. A mediana do número cirurgias que estes pacientes realizaram antes do diagnóstico de alergia ao látex era de 4 cirurgias (3 - 6).

4.1.5 Fatores de gravidade para alergia ao látex

A avaliação da gravidade das manifestações clínicas de alergia ao látex baseada na ocorrência de anafilaxia e seus respectivos graus mostrou que 21 pacientes (5,2%) apresentaram anafilaxia na exposição ao látex. Houve entre estes pacientes, 52 episódios de anafilaxia, distribuídos em 41 (78,8%) ocorridos em ambiente extrahospitalar e 11 (21,1%) em ambiente intrahospitalar. Os graus de anafilaxia foram avaliados em cada paciente, sendo que, alguns pacientes apresentaram anafilaxias de diferentes graus, pois tiveram mais de um episódio. Então, observamos que as anafilaxias de grau 2 corresponderam a maioria dos casos, 11 pacientes (52,4%), grau 1 em 8 pacientes (38,1%), grau 3 em 9 pacientes (42,8%) e grau 4 em 2 pacientes (9,5%).

4.1.6 Dosagens de Imunoglobulinas

As imunoglobulinas avaliadas foram: IgE sérica específica para látex (K82), IgE sérica específica para alérgenos do látex, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex. A dosagem de IgG4 específica para látex foi realizada para 396 pacientes e todas as dosagens de IgE foram realizadas para os 400 pacientes. Houve perda de quatro dosagens de IgG4 específica para látex pois não conseguimos repor os kits que foram importados para sua execução.

A positividade da IgE sérica específica para látex ocorreu em 133 pacientes (33,2%). A positividade para IgE sérica específica para os alérgenos do látex ocorreu em 94 pacientes (23,5%) para rHevb1, em 44 pacientes (11,0%) para rHevb3, em 41 pacientes (10,3%) para rHevb5, em 44 pacientes (11,0%) para rHevb6.01, em 38 pacientes (9,5%) para rHevb6.02, em 3 pacientes (0,8%) para rHevb8, em 8 pacientes (2,0%) para rHevb 9 e em 46 pacientes (11,5%) para rHevb11 (Tabela 6).

Tabela 6 – Médias de IgE sérica específica para látex, IgE sérica específica para alérgenos do látex, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex

TIPOS DE IMUNOGLOBULINAS AVALIADAS	MÉDIA GEOMÉTRICA (kU _A /L)	IQR (25- 75%)
IgE específica para látex (K82)	0,35	0,10 - 0,94
IgE rHevb1	0,22	0,10 - 0,31
IgE rHevb3	0,15	0,10 - 0,10
IgE rHevb5	0,16	0,10 - 0,10
IgE rHevb6.01	0,14	0,10 - 0,10
IgE rHevb6.02	0,13	0,10 - 0,10
IgE rHevb8	0,10	0,10 - 0,10
IgE rHevb9	0,11	0,10 - 0,10
IgE rHevb11	0,14	0,10 - 0,10
IgG4 específica para látex	36,79	8,68 - 162,50
IgE Total	120,22	36,28 - 461,25
IgE <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,79	0,10 - 8,07
IgE <i>Blomia tropicalis</i>	0,56	0,10 - 3,42

Dados expressos em média geométrica e percentis 25 – 75.

4.1.7 Parâmetros diagnósticos

Os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com a avaliação das manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata desencadeadas pelo látex associada ao resultado da IgE sérica específica para látex (K82). A presença de sensibilização, isto é, positividade para IgE sérica específica para látex (K82) (“padrão ouro”) ocorreu em 133 pacientes (33,2%). Neste grupo, 49 pacientes (12,2%) apresentaram sintomas de hipersensibilidade imediata frente à exposição ao látex, sendo diagnosticados como alérgicos ao látex, e 84 pacientes (21,0%) eram assintomáticos quando expostos ao látex, sendo considerados apenas sensibilizados ao látex. Os 267 pacientes (66,7%) restantes, que não apresentavam sensibilização, foram divididos em outros dois grupos, o grupo controle negativo, assintomático e sem sensibilização, e os pacientes apenas sintomáticos, sem sensibilização, totalizando os 4 grupos (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Classificação dos quatro grupos de acordo com a avaliação clínica baseada em sintomas de hipersensibilidade imediata ao látex associada ao resultado da IgE sérica específica para látex (K82)

4.2 Parte 2: Comparação entre grupo controle negativo e alérgico - Descrição analítica dos resultados

4.2.1 Perfil de sintomas de acordo com questionário clínico após classificação dos pacientes no grupo alérgico a látex

Os 91 (22,7%) pacientes sintomáticos frente à exposição ao látex, descritos na parte 1, avaliados durante o questionário específico, incluíram os pacientes que depois foram classificados no grupo de alérgicos ao látex e apenas sintomáticos ao látex, na dependência do resultado de IgE sérica específica para látex (K82). Ao definir o grupo de pacientes alérgicos ao látex os sintomas suspeitos de hipersensibilidade imediata ao látex pela história clínica foram novamente avaliados. A principal manifestação clínica foi cutânea, sendo a urticária de contato a mais frequente (Tabela 7).

Tabela 7 – Manifestações clínicas de alergia ao látex (n=49)

SISTEMAS ENVOLVIDOS E TOTAL DE PACIENTES n(%)	TIPOS DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PELA EXPOSIÇÃO AO LÁTEX	FREQUÊNCIA DE SINTOMAS	
		n	(%)
Nasal 24 (49,0%)	Espirros	15	30,6
	Rinorréia	6	12,2
	Prurido	18	36,7
	Congestão	12	24,5
Ocular 25 (51,0%)	Prurido	22	44,9
	Eritema conjuntival	24	49,0
	Edema palpebral	14	28,6
Cutâneo 39 (79,6%)	Prurido	20	40,8
	Urticária de contato	33	67,3
	Urticária difusa	6	12,2
	Angioedema	17	34,7
Orofaringe 6 (12,2%)	Prurido	2	4,1
	Rouquidão	3	6,1
	Sufocamento	3	6,1
	Insuficiência respiratória	0	0
Pulmonar 10 (20,4%)	Tosse	2	4,1
	Broncoespasmo	3	6,1
	Dispnéia	9	18,4
	Opressão torácica	1	2,0

Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

4.2.2 Fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo

Em relação às variáveis categóricas, os fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo foram o número de pacientes com idade ≥ 1 ano (p 0,026) e o número de pacientes com necessidade do uso de DVP (p 0,018), de cateterismo vesical intermitente (p 0,002) e de vesicostomia (p 0,019). Ademais, o número de pacientes com história pessoal de sintomas de doenças atópicas também esteve associada à alergia ao látex (p 0,014), principalmente, quando foram avaliadas a presença de rinite (p 0,003), conjuntivite (p 0,003) e alergia alimentar (p 0,038) (Tabela 8).

Tabela 8 – Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis categóricas)

VARIÁVEIS CLÍNICAS		CN		A		VALOR
		n	(%)	n	(%)	P
Gênero		F 113	50,2	F 22	44,9	0,499
		M 112	49,8	M 27	55,1	
Pacientes com idade ≥ 1 ano		204	90,7	49	100	0,026
Pacientes com idade < 1 ano		21	9,3	0	0	
Classificação do nível neurológico do DFTN	Alto	137	60,9	33	67,3	0,683
	Assimétrico	7	3,1	1	2	
	Baixo	81	36	15	30,6	
Hidrocefalia		184	81,8	45	91,8	0,085
Derivação ventrículo peritoneal		155	68,9	42	85,7	0,018
Malformação urológica		20	8,9	3	6,1	0,527
Cateterismo vesical intermitente		115	51,1	37	75,5	0,002
Vesicostomia		17	7,6	9	18,4	0,019
Malformação nefrológica		7	3,1	3	6,1	0,308
Pacientes com anafilaxia pelo látex		-	-	17	4,2	<0,0001
Pacientes com história pessoal de sintomas de doenças atópicas		73	32,4	25	51	0,014
Pacientes com sintomas de rinite		57	25,3	23	46,9	0,003
Pacientes com sintomas de asma		28	12,4	5	10,2	0,662
Pacientes com sintomas de conjuntivite		27	12	14	28,6	0,003
Pacientes com sintomas de DA		14	6,2	7	14,3	0,055
Pacientes com sintomas de AA		3	1,3	3	6,1	0,038

Legenda: CN: controle negativo, A: alérgicos, F: feminino, M: masculino, DA: dermatite atópica, AA: alergia alimentar. Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%). Análise pelo teste do Qui-quadrado de Pearson.

Em relação às variáveis contínuas, os fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo foram a mediana da idade ≥ 1 ano ($p < 0,0001$), o tempo de uso de cateterismo vesical intermitente ($p = 0,043$) e o tempo de uso de DVP ($p = 0,001$), como pode ser observado na Tabela 9.

Tabela 9 – Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis contínuas)

VARIÁVEIS CLÍNICAS	CN	IQR (25 - 75%)	A	IQR (25 - 75%)	VALOR P
Idade ≥ 1 ano (anos)	7	4,7 - 10,9	10,8	8,0 - 13,0	<0,0001
Idade <1 ano (meses)	5	4 - 7,2	-	-	-
Idade na 1ª Cirurgia < 1 dia (horas)	8	2 - 14	12	3,5 - 19,2	0,110
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 dia e < 1 mês (dias)	3	2 - 7	3	2 - 8,5	0,990
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 mês e < 1 ano (meses)	1	1 - 5	1	1 - 1	0,462
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 ano (anos)	3	2 - 3,8	2,1	1,2 - 2,1	0,481
Tempo de DVP (anos)	6,6	4,2 - 9,9	10,7	7,2 - 12,9	0,001
Tempo de cateterismo vesical intermitente (anos)	3	1,7 - 5	5	2 - 8	0,043
Tempo de vesicostomia (anos)	2,5	0,9 - 5,4	5	1,4 - 7,6	0,298

Legenda: CN: controle negativo; A: alérgicos; DVP: derivação ventrículo-peritoneal.
 Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.
 Análise pelo teste de Mann-Whitney.

4.2.3 Fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo

Em relação às variáveis categóricas, os fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo foram o número de pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas ($p < 0,0001$) e urológicas ($p = 0,001$), o que não foi observado com as neurocirurgias ($p = 0,377$). Entretanto, os pacientes que realizaram a primeira cirurgia com ≥ 1 ano de vida ($p = 0,026$) esteve associado ao grupo controle negativo, (Tabela 10).

Tabela 10 – Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis categóricas)

VARIÁVEIS CIRÚRGICAS	CN		A		VALOR P
	n	%	n	%	
Intervenções cirúrgicas durante a vida	218	96,9	48	98,0	0,687
Primeira cirurgia < 24 horas de vida	84	37,3	18	36,7	0,937
Primeira cirurgia ≥ 24 horas e < 1 ano de vida	125	55,6	30	61,2	0,468
Primeira cirurgia ≥ 1 ano de vida	21	9,3	0	0	0,026
Pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas	82	36,4	39	79,6	<0,0001
Pacientes que realizaram cirurgias urológicas	51	22,7	22	44,9	0,001
Pacientes que realizaram neurocirurgias	214	95,1	48	98,0	0,377
Pacientes que realizaram outras cirurgias	47	20,9	13	26,5	0,387

Legenda: CN: controle negativo, A: alérgicos.
 Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).
 Análise pelo teste do Qui-quadrado de Pearson.

Em relação às variáveis contínuas, os fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo, o número total de cirurgias foi maior no grupo alérgico ($p < 0,0001$), destacando-se a associação com o número de cirurgias ortopédicas ($p < 0,0001$) e de neurocirurgias ($p < 0,0001$). Entretanto, não houve associação com o número de cirurgias urológicas ($p 0,098$) (Tabela 11).

Tabela 11 – Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo (variáveis contínuas)

VARIÁVEIS CIRÚRGICAS	CN	IQR (25- 75%)	A	IQR (25- 75%)	VALOR P
Número total de cirurgias	3	2 - 4	7	5 - 9	<0,0001
Número de cirurgias ortopédicas	1	1 - 2	2	1 - 3	<0,0001
Número de cirurgias urológicas	1	1 - 1	1	1 - 2	0,098
Número de neurocirurgias	2	2 - 3	3	2 - 5	<0,0001
Número de outras cirurgias	1	1 - 2	1	1 - 3	0,286

Legenda: CN: controle negativo, A: alérgicos.
 Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.
 Análise pelo teste de Mann-Whitney.

As variáveis clínicas e cirúrgicas de caráter contínuo com $p \leq 0,10$ foram selecionadas e categorizadas para avaliação de sua acurácia na associação com alergia ao látex. A acurácia de cada variável foi detectada pela curva ROC e suas notas de corte foram estabelecidas na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico (Tabela 12).

Tabela 12 – Acurácia, nota de corte, sensibilidade e especificidade para variáveis clínicas e cirúrgicas categorizadas na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico ao látex

CN X A	ACURÁCIA (ASC)	VALOR P	NOTA DE CORTE	SENSI- LIDADE (%)	ESPECIFI- CIDADE (%)
Idade ≥ 1 ano	0,69	<0,0001	10 anos	69,4	69,5
Número total de cirurgias	0,83	<0,0001	5	55,1	84,9
Número de cirurgias ortopédicas	0,70	<0,0001	3	48,7	85,4
Número de neurocirurgias	0,71	<0,0001	3	68,8	67,8
Tempo de DVP	0,70	0,001	10 anos	64,5	74,4
Tempo de cateterismo vesical	0,62	0,044	5 anos	58,1	67,8

Legenda: CN: controle negativo; A: alérgicos; DVP: derivação ventrículo-peritoneal, ASC: área sob a curva.

4.2.4 Dosagem de Imunoglobulinas

As médias geométricas de todas as imunoglobulinas tiveram significância estatística na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico. Observamos que as médias do grupo alérgico são maiores para todas as imunoglobulinas avaliadas (Tabela 13).

Tabela 13 – Médias de IgE sérica específica para látex e seus alérgenos, IgE sérica específica para ácaros, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex nos grupos controle negativo versus alérgico

TIPOS DE IMUNOGLOBULINAS AVALIADAS	CN		A		VALOR P
	MÉDIA GEOMÉ- TRICA	IQR (25 - 75%)	MÉDIA GEOMÉ- TRICA	IQR (25 - 75%)	
IgE específica látex (K82)	0,12	0,10 - 0,35	5,95	0,36 - 92,50	<0,0001
IgE rHevb1	0,10	0,10 - 0,10	1,33	0,43 - 5,34	<0,0001
IgE rHevb3	0,10	0,10 - 0,10	0,36	0,10 - 1,09	<0,0001
IgE rHevb5	0,10	0,10 - 0,10	0,86	0,10 - 24,50	<0,0001
IgE rHevb6.01	0,10	0,10 - 0,10	0,50	0,10 - 2,74	<0,0001
IgE rHevb6.02	0,10	0,10 - 0,10	0,40	0,10 - 1,65	<0,0001
IgE rHevb8	0,10	0,10 - 0,10	0,10	0,10 - 0,10	<0,0001
IgE rHevb9	0,10	0,10 - 0,10	0,12	0,10 - 0,10	0,004
IgE rHevb11	0,12	0,10 - 0,10	0,24	0,10 - 0,68	<0,0001
IgG4 específica para látex	23,98	4,12 - 89,25	106,56	48,55 - 431,00	<0,0001
IgE Total	74,13	19,50 - 295,50	239,18	91,10 - 785,50	<0,0001
IgE <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,51	0,10 - 2,48	1,44	0,10 - 42,10	0,011
IgE <i>Blomia tropicalis</i>	0,35	0,10 - 1,04	0,94	0,10 - 9,64	0,006

Legenda: CN: controle negativo, A: alérgicos, IgE (kU_A/L), IgG4 (mg_A/L), IgE total (kU/L).
 Dados expressos em média geométrica e percentis 25 – 75.
 Análise pelo teste de Mann-Whitney.

4.2.5 Acurácia e concentração de corte da IgE sérica específica para os alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo

Dentre as IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex, a IgE específica para rHevb1 foi a que demonstrou melhor acurácia para diagnóstico de alergia ao látex de acordo com área sob a curva ROC de 0,908 ($p < 0,0001$), com concentração de corte de 0,185 kU_A/L, sensibilidade 81,6% e especificidade 97,3%. Foram apresentadas na Tabela 14 aquelas com $p \leq 0,05$ para ASC.

Tabela 14 – Acurácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo

ALÉGENOS RECOMBINANTES DO LÁTEX	ROC (ASC)	VALOR P	CONCENTRAÇÃO DE CORTE IGE ESPECÍFICA SÉRICA (kU _A /L)	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
IgE rHevb1	0,91	<0,0001	0,18	81,6	97,3
IgE rHevb3	0,76	<0,0001	0,10	55,1	96,0
IgE rHevb5	0,73	<0,0001	0,15	46,9	98,7
IgE rHevb6.01	0,78	<0,0001	0,14	57,1	98,7
IgE rHevb6.02	0,75	<0,0001	0,10	53,1	96,4
IgE rHevb8	0,54	0,399	-	-	-
IgE rHevb9	0,55	0,248	-	-	-
IgE rHevb11	0,67	<0,0001	0,11	45,0	89,0

Legenda: ASC: área sob a curva.

Gráfico 2 – curácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo demonstradas pela área sob curva ROC

4.2.6 Avaliação da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do grupo controle negativo e alérgico ao látex

A análise da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex apresentou diferença estatisticamente significativa para o grupo controle negativo em relação ao grupo alérgico ($p < 0,0001$) (Tabela 15).

Tabela 15 – Mediana da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos controle negativo e alérgico ao látex

GRUPOS	MEDIANA DA RAZÃO IGG4 /IGE ESPECÍFICA PARA LÁTEX	IQR (25 - 75%)	VALOR P
Controle negativo	242,13	35,13 - 684,93	<0,0001
Alérgico	20,52	6,14 - 48,80	

Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.
Análise pelo teste de Mann-Whitney.

Gráfico 3 – Representação gráfica da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos controle negativo e alérgico ao látex

4.2.7 Acurácia e nota de corte da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do grupo controle negativo e alérgico ao látex

A acurácia para razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex foi de 0,81 detectada pela curva ROC ($p < 0,0001$), com nota de corte de 100 para a razão, sensibilidade 85,7% e especificidade 68,3% (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Representação gráfica da acurácia da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex no diagnóstico dos pacientes do grupo controle negativo em relação ao grupo alérgico demonstradas pela área sob curva ROC

A avaliação isolada da IgG4 sérica específica para látex na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico mostrou acurácia de 0,71, com concentração de corte 56,30 mg_A/L, $p < 0,0001$, sensibilidade 75,5% e especificidade 67,0%.

4.3 Parte 3: Comparação entre grupo sensibilizado e alérgico

- Descrição analítica dos resultados

4.3.1 Fatores clínicos associados com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado

Em relação às variáveis categóricas, o único fator clínico associado à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado foi a presença de dermatite atópica (p 0,002) (Tabela 16).

Tabela 16 – Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis categóricas)

VARIÁVEIS CLÍNICAS		S		A		VALOR
		n	(%)	n	(%)	P
Gênero	F	43	51,2	F 22	44,9	0,484
	M	41	48,8	M 27	55,1	
Pacientes com idade ≥ 1 ano		83	98,8	49	100	0,443
Pacientes com idade < 1 ano		1	1,2	0	0	
Classificação do nível neurológico do DFTN	Alto	41	48,8	33	67,3	0,088
	Assimétrico	6	7,1	1	2	
	Baixo	37	44	15	30,6	
Hidrocefalia		72	85,7	45	91,8	0,295
Derivação ventrículo peritoneal		62	73,8	42	85,7	0,109
Malformação urológica		8	9,5	3	6,1	0,492
Cateterismo vesical intermitente		55	65,5	37	75,5	0,277
Vesicostomia		16	19	9	18,4	0,923
Malformação nefrológica		4	4,8	3	6,1	0,735
Pacientes com anafilaxia pelo látex		1	0,25	17	4,2	<0,0001
Pacientes com sintomas de doenças atópicas		37	44	25	51	0,437
Pacientes com sintomas de rinite		34	40,5	23	46,9	0,468
Pacientes com sintomas de asma		11	13,1	5	10,2	0,621
Pacientes com sintomas de conjuntivite		14	16,7	14	28,6	0,104
Pacientes com sintomas de DA		1	1,2	7	14,3	0,002
Pacientes com sintomas de AA		4	4,8	3	6,1	0,735

Legenda: S: sensibilizados; A: alérgicos; F: feminino; M: masculino, DA: dermatite atópica, AA: alergia alimentar.
 Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).
 Análise pelo teste do Qui-quadrado de Pearson.

Em relação às variáveis contínuas, os fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado foram a mediana da idade ≥ 1 ano e a idade do paciente na primeira cirurgia, quando esta era realizada no primeiro dia de vida (p 0,050) (Tabela 17).

Tabela 17 – Avaliação dos fatores clínicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis contínuas)

VARIÁVEIS CLÍNICAS	S	IQR (25 - 75%)	A	IQR (25 - 75%)	VALOR P
Idade ≥ 1 ano (anos)	9	6,5 - 12,2	10,9	8,0 - 13,0	0,050
Idade < 1 ano (meses)	1	1 - 1	-	-	-
Idade na 1ª Cirurgia < 1 dia (horas)	3,5	1 - 10,5	12	3,5 - 19,2	0,005
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 dia e < 1 mês (dias)	3	1 - 8	3	2 - 8,5	0,783
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 mês e < 1 ano (meses)	10	6 - 10	1	1 - 1	0,180
Idade na 1ª Cirurgia ≥ 1 ano (anos)	5,7	4,5 - 5,7	2,1	1,2 - 2,1	0,121
Tempo de DVP (anos)	8	5,5 - 11,5	10,7	7,2 - 12,9	0,066
Tempo de cateterismo vesical intermitente (anos)	3,7	2 - 7	5	2 - 8	0,304
Tempo de vesicostomia (anos)	4	0,4 - 5,5	5	1,4 - 7,6	0,358

Legenda: S: sensibilizado, A: alérgico, DVP: derivação ventrículo-peritoneal.

Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.

Análise pelo teste de Mann-Whitney.

4.3.2 Fatores cirúrgicos associados com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado

Em relação às variáveis categóricas, não houve fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (Tabela 18).

Tabela 18 – Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis categóricas)

VARIÁVEIS CIRÚRGICAS	S		A		VALOR P
	n	%	n	%	
Intervenções cirúrgicas durante a vida	82	97,6	48	98	0,899
Primeira cirurgia < 24 horas de vida	30	36,1	18	36,7	0,946
Primeira cirurgia ≥ 24 horas e < 1 ano de vida	50	59,5	30	61,2	0,847
Primeira cirurgia ≥ 1 ano de vida	1	1,2	0	0	0,443
Pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas	54	64,3	39	79,6	0,063
Pacientes que realizaram cirurgias urológicas	34	40,5	22	44,9	0,618
Pacientes que realizaram neurocirurgias	81	96,4	48	98	0,618
Pacientes que realizaram outras cirurgias	17	20,2	13	26,5	0,402

Legenda: S: sensibilizado; A: alérgico
 Dados expressos em frequência absoluta (n) e relativa (%).
 Análise pelo teste do Qui-quadrado de Pearson.

Em relação às variáveis contínuas, os fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado foram o maior número total de cirurgias no grupo de pacientes alérgicos (p 0,003), destacando-se a associação com o número de neurocirurgias (p 0,013) (Tabela 19).

Tabela 19 – Avaliação dos fatores cirúrgicos associados à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (variáveis contínuas)

VARIÁVEIS CIRÚRGICAS	S	IQR (25- 75%)	A	IQR (25- 75%)	VALOR P
Número total de cirurgias	4	3 - 7	7	5 - 9	0,003
Número de cirurgias ortopédicas	2	1 - 3,25	2	1 - 3	0,214
Número de cirurgias urológicas	2	1 - 2	1	1 - 2	0,164
Número de neurocirurgias	2	2 - 3	3	2 - 5	0,013
Número de outras cirurgias	1	1 - 3	1	1 - 3	0,863

Legenda: S: sensibilizado, A: alérgicos
 Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.
 Análise pelo teste de Mann-Whitney.

As variáveis clínicas e cirúrgicas de caráter contínuo com $p \leq 0,10$ foram selecionadas e categorizadas para avaliação de sua acurácia na associação com alergia ao látex. A acurácia de cada variável foi detectada pela curva ROC e suas notas de corte foram estabelecidas na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico (Tabela 20).

Tabela 20 – Acurácia, nota de corte, sensibilidade e especificidade para variáveis clínicas e cirúrgicas categorizadas na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico ao látex

S X A	ACURÁCIA (ASC)	VALOR P	NOTA DE CORTE	SENSI- LIDADE (%)	ESPECIFI- CIDADE (%)
Idade ≥ 1 ano	0,60	0,050	10 anos	69,4	55,4
Idade da primeira cirurgia < 1 dia (horas)	0,74	0,005	11 horas	72,2	76,7
Número total de cirurgias	0,65	0,003	4	77,6	50,6
Número de neurocirurgias	0,63	0,015	3	47,9	77,8

Legenda: S: sensibilizado; A: alérgico, ASC: área sob a curva.

4.3.3 Dosagem de Imunoglobulinas

As comparação entre as médias geométricas que apresentaram significância estatística na avaliação entre o grupo sensibilizado versus alérgico foram IgE rHevb 5 ($p 0,004$), IgE rHevb 6.01 ($p 0,009$), IgE rHevb 6.02 ($p 0,002$), IgE rHevb 11 ($p 0,044$). Observamos que as médias do grupo alérgico são maiores para grande maioria das imunoglobulinas avaliadas (Tabela 21).

Tabela 21 – Médias de IgE sérica específica para látex e seus alérgenos, IgE sérica específica para ácaros, IgE sérica total e IgG4 sérica específica para látex nos grupos sensibilizado versus alérgico

TIPOS DE IMUNOGLOBULINAS AVALIADAS	S		A		VALOR P
	MÉDIA GEOMÉ- TRICA	IQR (25 - 75%)	MÉDIA GEOMÉ- TRICA	IQR (25 - 75%)	
IgE látex (K82)	2,32	0,39 - 100,00	5,95	0,36 - 92,50	0,002
IgE rHevb1	0,86	0,19 - 3,77	1,33	0,43 - 5,34	0,143
IgE rHevb3	0,26	0,10 - 0,41	0,36	0,10 - 1,09	0,547
IgE rHevb5	0,22	0,10 - 0,15	0,86	0,10 - 24,50	0,004
IgE rHevb6.01	0,21	0,10 - 0,34	0,50	0,10 - 2,74	0,009
IgE rHevb6.02	0,17	0,10 - 0,15	0,40	0,10 - 1,65	0,002
IgE rHevb8	0,11	0,10 - 0,10	0,10	0,10 - 0,10	0,926
IgE rHevb9	0,11	0,10 - 0,10	0,12	0,10 - 0,10	0,808
IgE rHevb11	0,17	0,10 - 0,16	0,24	0,10 - 0,68	0,073
IgG4 específica para látex	64,67	9,90 - 274,25	106,56	48,55 - 431,00	0,173
IgE Total	328,87	116,75 - 843,25	239,18	91,10 - 785,50	0,288
IgE <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	2,40	0,10 - 48,90	1,44	0,10 - 42,10	0,222
IgE <i>Blomia tropicalis</i>	1,66	0,10 - 15,08	0,94	0,10 - 9,64	0,178

Legenda: S: sensibilizado, A: alérgicos, IgE (kU_A/L), IgG4 (mg_A/L), IgE total(kU/L).
 Dados expressos em média geométrica e percentis 25 – 75.
 Análise pelo teste de Mann-Whitney.

4.3.4 Acurácia e concentração de corte da IgE sérica específica para os alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado

Nenhuma das IgEs séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex na comparação entre grupo sensibilizado e alérgico demonstrou acurácia de destaque para diagnóstico de alergia ao látex de acordo com os valores de ASC. Foram apresentadas na Tabela 22 aquelas com $p \leq 0,05$, para ASC.

Tabela 22 – Acurácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado versus alérgico

ALÉRGENOS RECOMBINANTES DO LÁTEX	ROC (ASC)	VALOR P	CONCENTRAÇÃO DE CORTE IGE ESPECÍFICA SÉRICA (kU _A /L)	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
IgE rHevb1	0,58	-	-	-	-
IgE rHevb3	0,53	-	-	-	-
IgE rHevb5	0,63	0,015	18,2	30,6	95,2
IgE rHevb6.01	0,63	0,016	1,05	36,7	90,5
IgE rHevb6.02	0,64	0,006	0,48	40,8	86,9
IgE rHevb8	0,50	-	-	-	-
IgE rHevb9	0,49	-	-	-	-
IgE rHevb11	0,58	-	-	-	-

Legenda: ASC: área sob a curva

Gráfico 5 – curácia das IgE séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado demonstradas pela área sob curva ROC

4.3.5 Acurácia e concentração de corte da IgE sérica específica para látex (k82) no diagnóstico de alergia ao látex

A concentração de corte da IgE sérica específica para látex em 0,77 kU_A/L ($p < 0,0001$) foi o valor com melhor acurácia no diagnóstico de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado. Estabelecida pela curva ROC com a área sob a curva de 0,77, sensibilidade de 89,9% e especificidade de 52,4% conforme pode ser observado no Gráfico 6.

Gráfico 6 – Representação gráfica da acurácia da IgE sérica específica para látex no diagnóstico de alergia a látex demonstradas pela área sob curva ROC

4.3.6 Avaliação da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do sensibilizado e alérgico ao látex

A análise da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex não se mostrou associado à sensibilização ao látex na comparação com o grupo alérgico (p 0,255) (Tabela 23).

Tabela 23 – Mediana da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos sensibilizado e alérgico ao látex

GRUPOS	MEDIANA DA RAZÃO IGG4 LÁTEX/IGE LÁTEX	IQR (25- 75%)	VALOR P
Sensibilizado	37,65	3,45 - 126,26	0,255
Alérgico	20,52	6,14 - 40,80	

Dados expressos em mediana e percentis 25 – 75.
Análise pelo teste de Mann-Whitney.

Gráfico 7 – Representação gráfica da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex nos grupos sensibilizado e alérgico ao látex

4.3.7 Acurácia e nota de corte da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação do grupo sensibilizado e alérgico ao látex

A acurácia para razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex não foi adequada de acordo com área sob a curva ROC de 0,57. Desta forma, não foi possível estabelecer uma nota de corte para razão da IgG4/IgE na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico ao látex (Gráfico 9).

Gráfico 8 – Representação gráfica da acurácia da razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex no diagnóstico dos pacientes sensibilizados em relação ao grupo alérgico demonstradas pela área sob curva ROC

A avaliação isolada da IgG4 sérica específica para látex na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico mostrou acurácia de 0,57, com concentração de corte 53,80 mg_A/L, p 0,050, sensibilidade 75,5% e especificidade 44,0%.

4.4 Parte 4: Escore clínico e regressão logística

4.4.1 Desenvolvimento do escore clínico de rastreio para diagnóstico de alergia ao látex

Com o intuito de analisar a contribuição de cada sintoma no diagnóstico de alergia ao látex, os sistemas envolvidos foram avaliados segundo a sensibilidade do sintoma em detectar a doença (Tabela 24).

Tabela 24 – Acurácia, sensibilidade e especificidade das manifestações clínicas agrupadas em sistemas no diagnóstico de alergia ao látex

SISTEMAS ENVOLVIDOS	ROC (ASC)	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VALOR P
Pele	0,61	34,7	88,0	0,015
Nasal	0,57	20,4	92,9	0,157
Ocular	0,59	24,5	94,2	0,044
Orofaringe	0,50	4,1	96,9	0,922
Pulmão	0,51	6,1	96,4	0,781
Score final	0,64	44,9	85,3	0,002

Legenda: ASC: área sob a curva.

Gráfico 9 – Representação gráfica da acurácia do escore clínico por grupo de sintomas, escore final e escore ponderal no diagnóstico de alergia ao látex demonstradas pela área sob curva ROC

Para a elaboração do escore de sintomas, o peso para os sintomas foi estabelecido segundo a sensibilidade do sintoma em detectar a doença. Ao tentar estabelecer o peso do sintoma segundo sua gravidade, o escore clínico perdeu sua função de rastrear precocemente a doença, pois os sintomas mais graves eram menos prevalentes e geralmente apareceram numa fase mais tardia da doença.

A avaliação dos sinais e sintomas no escore deve ser calculada da seguinte forma: $[0,5 (1 + 0,1.\text{espirros} + 0,1.\text{coriza} + 0,1.\text{prurido nasal} + 0,1.\text{congestão}) + 2 (1 + 0,1.\text{prurido ocular} + 0,1.\text{eritema conjuntival} + 0,2.\text{edema palpebral}) + 3 (1 + 0,1.\text{prurido cutâneo} + 0,1.\text{urticária de contato} + 0,2.\text{urticária difusa} + 0,3.\text{angioedema}) + 0,5 (1 + 0,1.\text{prurido orofaringe} + 0,2.\text{rouquidão} + 0,3.\text{sufocamento} + 0,3.\text{insuficiência respiratória}) + 1 (1 + 0,1.\text{tosse} + 0,2.\text{broncoespasmo} + 0,3.\text{dispnéia} + 0,3.\text{opressão torácica})] / 11,45 \cdot 100$. Sendo que, valores $\geq 40\%$ no escore de sintomas estão associados com diagnóstico de alergia ao látex (Tabela 25).

Tabela 25 – Escore dos sintomas

Sistema envolvido	Sintoma	Pontos	Peso	TOTAL
Contar 1 ponto para cada sistema envolvido	Cada ponto do sistema envolvido se soma aos pontos do tipo de sintoma		O total de pontos encontrado é multiplicado pelo peso	Valor final
Nasal 1 ponto	Espirros Coriza Prurido Congestão	0,1 0,1 0,1 0,1	0,5	0,7
Ocular 1 ponto	Prurido Eritema conjuntival Edema palpebral	0,1 0,1 0,2	2	2,8
Cutâneo 1 ponto	Prurido Urticária de contato Urticária difusa Angioedema	0,1 0,1 0,2 0,3	3	5,1
Orofaringe 1 ponto	Prurido Rouquidão Sufocamento Insuficiência respiratória	0,1 0,2 0,3 0,3	0,5	0,95
Pulmonar 1 ponto	Tosse Broncoespasmo Dispnéia Opressão torácica	0,1 0,2 0,3 0,3	1	1,9
				Soma final 11,45

4.4.2 Regressão logística para variáveis do grupo controle negativo em relação ao alérgico

As dosagens de IgE séricas específica para rHevb1 e rHevb5 estiveram associadas à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo, conforme demonstra a regressão logística (Tabela 26). A partir do modelo logístico também se obtém a estatística de Hosmer que mostrou $p = 0,547$. O valor da estatística de Hosmer com $p > 0,05$ significa que as variáveis preditoras encontradas na regressão logística são coerentes com o observado na amostra, se fossem incoerentes a estatística de Hosmer mostraria $p < 0,05$ o que significaria que as variáveis não tem capacidade preditora.

Tabela 26 – Regressão logística para fatores associados com alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo

VARIÁVEIS	“ODDS RATIO” AJUSTADO	IC 95%	VALOR P
IgE rHevb1	3,2	1,9 - 4,6	<0,0001
IgE rHevb5	2,2	1,8 - 3,6	0,002

Legenda: IC: intervalo de confiança.

4.4.3 Regressão logística para variáveis do grupo sensibilizado em relação ao alérgico

A dosagem de IgE sérica específica para rHevb5 e a positividade do escore clínico ($\geq 40\%$) mostraram-se associados à alergia ao látex (OR 1,1 e 1,0 respectivamente) em relação ao grupo sensibilizado. A IgG4 sérica específica para látex mostrou que está associada à sensibilização, conforme a regressão logística (OR 0,9) (Tabela 27).

A partir do modelo logístico também se obteve a estatística de Hosmer que mostrou $p = 0,207$. O valor do $p > 0,05$ significa que as variáveis preditoras encontradas na regressão logística são coerentes

com o observado na amostra, se fossem incoerentes, a estatística de Hosmer mostraria $p < 0,05$ o que significaria que as variáveis não tem capacidade preditora.

Tabela 27 – Regressão logística para fatores associados com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado

VARIÁVEIS	“ODDS RATIO” AJUSTADO	IC 95%	VALOR P
IgE rHevb5	1,1	1,0-1,1	<0,0001
IgG4 específica látex	0,9	0,9 - 1,0	0,048
Escore clínico	1,0	1,0-1,1	0,035

Legenda: IC: intervalo de confiança.

5 DISCUSSÃO

Apesar da prevalência de alergia ao látex ter reduzido abruptamente em diversos países após medidas de prevenção, no Brasil a doença ainda ocorre em frequência significativa, pois a exposição ao látex é rotina no meio intra e extrahospitalar, mesmo entre os grupos de risco, trazendo para os pacientes a chance de reações potencialmente fatais, como anafilaxia. Embora haja conscientização sobre o problema na AACD, as medidas de prevenção primária ainda não foram implementadas, existindo apenas um adequado programa de prevenção secundária que merece destaque. Por outro lado, o estudo dos pacientes na AACD permite a análise da história natural da alergia ao látex, que pode inclusive ser utilizada como modelo para a compreensão de outros processos alérgicos.

O principal grupo de risco para alergia ao látex são os pacientes com DFTN (Faria et al., 2008; Rendeli et al., 2006; Carvalho et al., 2005; Valls et al., 2004; Buck et al., 2000; Woods et al., 1997). Entretanto, são escassos os estudos sobre sensibilização e alergia ao látex em pacientes com DFTN na população brasileira. Fatores múltiplos descritos na literatura justificam a maior associação de alergia ao látex com DFTN. São fatores principalmente relacionados ao número de cirurgias, à predisposição atópica (Sá et al., 2013; Rendeli et al., 2006; Hochleitner et al., 2001; Niggemann et al., 2000; Michael et al., 1996; Nieto et al., 1996; Yassin et al., 1992) e à precocidade da exposição ao látex (Mazon et al., 2005; Pires et al., 2002; Buck et al., 2000), além dos fatores genéticos (Rihs et al., 1997).

Há uma grande variabilidade e alguma controvérsia nas taxas de alergia ao látex em pacientes com DFTN reportadas na literatura, o que se deve a diversos fatores. Existem diferenças entre os critérios utilizados para o diagnóstico de alergia ao látex, tanto do ponto de vista clínico, como dos métodos complementares. Alguns estudos determinam a prevalência baseados na presença de sintomas de alergia ao látex, sem correlação com testes de pesquisa de IgE específica *in vivo* ou *in vitro*. Outras pesquisas se

baseiam em resultados de testes laboratoriais, sem correlação com história clínica. Os resultados controversos também podem estar relacionados com número reduzido de pacientes incluídos, ou a menor faixa etária da amostra selecionada, onde o número de cirurgias geralmente ainda é pequeno. Nota-se também que as pesquisas não avaliaram a associação entre a gravidade da etiopatogenia neurológica do DFTN e a sensibilização ou alergia ao látex.

No Brasil, alguns estudos avaliaram as taxas de sensibilização ao látex em pacientes com DFTN. Fernandes et al. (2006) demonstraram positividade da IgE sérica específica para látex em 29,5% dos pacientes com DFTN, em estudo prévio realizado na AACD. Entretanto, não avaliaram a correlação do teste sorológico com a presença ou ausência de sintomas de alergia ao látex. Sá et al. (2013), em estudo realizado no Departamento de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo, encontraram 25% de sensibilização ao látex e 20% de alergia ao látex em pacientes com DFTN, associando história clínica e positividade do teste epicutâneo ou IgE sérica específica para látex. Machado et al. (2004) encontraram alergia ao látex em 12,1% dos casos de DFTN do Instituto Fernandes Figueira, associando história clínica com positividade da IgE sérica específica para látex. Yeh et al. (2012) relataram a prevalência de manifestação clínica de alergia ao látex em 23,2% dos pacientes com DFTN e presença de IgE específica sérica para látex em 8,7% deles, no serviço de Urologia do Hospital da Clínicas de São Paulo.

Em outros países, as taxas de alergia ao látex em pacientes com DFTN também variam consideravelmente, com prevalências entre 15% e 72% (Rendeli et al., 2006; Mazón et al., 1997; Yasmin et al., 1992; Ellsworth et al., 1993; Cremer et al., 1998; Slater et al., 1991; Konz et al., 1995). Resultado discrepante foi encontrado na Venezuela, onde apenas 4,3% dos pacientes com DFTN apresentaram alergia ao látex, diagnóstico este baseado em história clínica associada à teste epicutâneo com extrato comercial de látex e extrato de luvas. Associou-se esta baixa taxa de alergia ao látex à reesterelização das luvas e lavagem repetida dos catéteres, medidas estas implementadas por motivos sócio-econômicos, o que reduz a alergenicidade destes materiais (Capriles-Hulett et al., 1995).

Portanto, observamos que em cada estudo utilizam-se diferentes parâmetros para determinar a taxa de alergia ao látex em pacientes com DFTN, não havendo padronização, o que dificulta a comparação das taxas de sensibilização ao látex, alergia ao látex e dos fatores associados descritos nos diversos trabalhos. Os testes *in vivo* e *in vitro* utilizados para detectar sensibilização ao látex também variam entre diferentes estudos. Nos testes *in vivo* podem ser usados extratos alergênicos com diferentes graus de pureza e nos testes *in vitro* há diferentes interpretações em relação aos valores de referência que determinam a positividade da IgE sérica específica para látex.

Embora alguns trabalhos tenham avaliado e mostrado diferentes perfis de sensibilização para alérgenos do látex, não se conhece a acurácia destes marcadores laboratoriais e suas concentrações de corte para rastreio de alergia ao látex, capazes de prever reatividade clínica em pacientes com DFTN. O mesmo ocorre para dosagem de IgE sérica específica para látex (K82) habitualmente utilizada na prática clínica.

Apesar da exposição frequente ao látex desde o nascimento, nem todos os pacientes com DFTN expostos aos alérgenos desenvolverão sensibilização ou alergia ao látex. O desenvolvimento de tolerância imunológica pode estar relacionado a este fato, semelhante ao que se tem observado em estudos com imunoterapia e alergia alimentar (Ito et al., 2012; Itoh et al., 2010; Mousallem et al., 2012; Savilahti et al., 2010; Jones et al., 2009; Tomicić et al., 2009; Lue et al., 2006; Till et al., 2004). Até o momento, os estudos não demonstraram adequadamente quais são os fatores associados à tolerância ao desenvolvimento de sensibilização e alergia ao látex, assim como não analisaram o possível papel da IgG4 sérica específica para látex como fator de proteção.

Diante dos resultados controversos da literatura e da necessidade de estabelecer marcadores clínicos e laboratoriais não só para o diagnóstico de sensibilização e alergia ao látex, mas também associados à tolerância, o estudo atual pretendeu responder algumas destas questões.

Para que os dados pudessem ser avaliados e resultassem em uma análise estatística adequada, a inclusão de 400 pacientes, conforme indicava o cálculo amostral, provenientes de um centro de referência em pacientes com DFTN é um dos destaques deste estudo. Na literatura não há estudos para alergia ao látex em pacientes com DFTN com este tamanho amostral.

No estudo atual, para classificação dos quatro grupos foram considerados positivos os exames com IgE sérica específica do látex $\geq 0,35$ kU_A/L. Esta decisão baseia-se na prática clínica, pois o valor $\geq 0,35$ kU_A/L está associado a manifestações clínicas, como tem sido demonstrado em vários estudos que avaliam o desempenho clínico dos testes ImmunoCAP® para IgE específica no diagnóstico da alergia. O desempenho clínico expresso como sensibilidade, com intervalo de 84 a 95%, e especificidade, com intervalo de 85 a 94%, foi determinado por estudos multicêntricos, incluindo centenas de doentes submetidos a testes para detecção de anticorpos contra uma gama de alérgenos diferentes (Paganelli et al., 1998; Pastorello et al., 1991; Johansson, 1988). Entretanto, os valores de IgE sérica específica $\geq 0,10$ KU_A/L foram usados quando foram avaliadas acurácia e concentrações de corte para sensibilização e alergia ao látex.

Após a avaliação clínica através da entrevista com questionário específico e resultado da IgE sérica específica para látex, os pacientes foram classificados em quatro grupos. A prevalência total de sensibilização ao látex observada neste estudo foi de 33,2% e foi calculada com base nos pacientes que apresentaram IgE sérica específica para látex positiva. Este grupo com 33,2% de pacientes sensibilizados ao látex era formado por 12,2% de pacientes alérgicos ao látex (sensibilizados sintomáticos após exposição ao látex) e por 21,0% de pacientes apenas sensibilizados ao látex (sensibilizados assintomáticos após exposição ao látex). No grupo controle negativo, com ausência de sintomas e sem sensibilização para látex estavam classificados a maioria dos pacientes, 56,2% do total. Entretanto, existe o quarto grupo formado por 10,5% dos pacientes que apesar de apresentarem sintomas frente à exposição ao látex, tinham níveis de IgE

sérica específica para látex considerados normais. A maioria destes pacientes referia sintomas inespecíficos e isolados, como indivíduos atópicos relatando sintomas nasais e/ou conjuntivais quando expostos ao látex, ou ainda pacientes com lesões de pele sugestivas de dermatite de contato e não de urticária. Desta forma, compreendemos em uma fase mais evoluída do estudo que houve uma hipervalorização destes sintomas na entrevista clínica e desta forma, os pacientes foram classificados como apenas sintomáticos em relação ao látex e não foram incluídos na comparação entre os principais grupos.

Ao avaliar os fatores associados com sensibilização e alergia ao látex, as variáveis foram classificadas em clínicas e cirúrgicas. Na comparação do grupo controle negativo e alérgico, um número mais expressivo de variáveis clínicas e cirúrgicas se mostraram associadas à alergia ao látex, do que na comparação do grupo sensibilizado e alérgico.

Primeiramente, o grupo controle negativo foi comparado com o grupo de pacientes alérgicos ao látex. Em relação às variáveis clínicas, houve diferença estatística na associação de alergia ao látex com o maior número de pacientes com idade ≥ 1 ano e também com a maior mediana da idade, demonstrando que pacientes com maior faixa etária têm maior chance de desenvolver a doença. Este dado corrobora com dados encontrados por Fernandes et al. (2006), Rendeli et al. (2006), Mazón et al. (1997), Shah et al. (1998) e Nieto et al (1996). A presença de hidrocefalia não foi um fator associado com alergia ao látex, mas houve significância estatística na associação com o maior número de pacientes em uso de DVP e o maior tempo de uso de DVP. O tempo de uso de DVP ≥ 10 anos teve boa acurácia como fator associado à alergia ao látex. Segundo Buck et al. (2000) o contato com o látex nos procedimentos de DVP se deve ao contato das meninges com o látex das luvas, já que o cateter de DVP não contém látex. O estudo atual é compatível com esta hipótese, pois o maior número de pacientes com DVP e o maior tempo de uso de DVP estiveram associados à alergia ao látex, provavelmente porque estes pacientes se expõem mais ao látex nos procedimentos para troca e manutenção da DVP, não havendo associação com a presença de hidrocefalia. A associação entre

uso de DVP e alergia ao látex também foi demonstrada por outros autores (Sá et al., 2013; Mazón et al., 2005; Nieto et al., 1996).

O número de pacientes com necessidade de cateterismo vesical intermitente e seu maior tempo de uso apresentaram associação estatisticamente significativa no grupo alérgico em relação ao controle negativo. Durante a entrevista clínica, a maioria dos pacientes e seus cuidadores afirmavam usar cateter de silicone na realização do cateterismo vesical intermitente, porém utilizavam luvas de látex para fazer o procedimento, de modo que a exposição dos pacientes ao alérgeno era mantida. Outros estudos na literatura não encontraram associação de alergia ao látex com o uso de cateterismo vesical intermitente (Sá et al., 2013; Pires et al., 2002; Ellsworth et al., 1993; Yassin et al., 1992).

Na comparação do grupo controle negativo e alérgico, também houve diferença estatisticamente significativa quanto ao número de pacientes com vesicostomia, não sendo significativa o tempo de vesicostomia. Como neste caso, a associação com alergia ao látex foi demonstrada pelo fato de ter vesicostomia, independente da duração, é possível que esta associação ocorra por algo inerente ao procedimento em si. Após a instalação da vesicostomia, geralmente se mantém um catéter de látex para formação do trajeto por onde passará a urina, mas este é retirado e o orifício normalmente não se mantém exposto ao látex, o que justificaria sensibilização ao látex que não é dependente do tempo de vesicostomia. Outra hipótese é que o uso de vesicostomia é consequência direta da presença de bexiga neurogênica nos pacientes com DFTN, que muitas vezes têm que manter o uso de cateterismo vesical intermitente. Quando ocorrem complicações decorrentes da bexiga neurogênica e do cateterismo vesical intermitente, estes pacientes são submetidos à vesicostomia. Assim, o uso de cateterismo vesical intermitente pode ter sido a via de sensibilização ao látex, mesmo antes da realização de vesicostomia, e o tempo de vesicostomia não teria associação com alergia ao látex. Em relação a malformação nefrológica e malformação urológica, que também levam à intervenções cirúrgicas, porém em menor proporção, não houve associação com alergia ao látex, o que

reforça a hipótese de que alergia ao látex seja decorrente da exposição repetida ao alérgeno em procedimentos e cirurgias e não devido as comorbidades associadas ao DFTN. No estudo atual, outro achado que reforça esta hipótese é a ausência de associação entre a etiopatogenia neurológica do DFTN com a alergia ao látex, ou seja, a maior gravidade de DFTN, por si só, não está associada com alergia ao látex.

Em relação à comparação dos fatores cirúrgicos entre os grupos controle negativo e alérgico, maior proporção de pacientes que realizaram a primeira cirurgia com ≥ 1 ano de vida foi observada no grupo controle negativo com diferença estatística em relação ao grupo alérgico, isto é, a realização da primeira cirurgia em idade ≥ 1 ano de vida reduz a chance de alergia ao látex. Esta associação corrobora outros trabalhos que demonstraram que a precocidade da primeira cirurgia está associada à maior chance de alergia ao látex (Ausili et al., 2007; Mazón et al., 2005; Pires et al., 2002; Hochleitner et al., 2001, Buck et al, 2000).

O número total de cirurgias é um dos principais fatores analisados no estudo da etiopatogenia da alergia ao látex. Em relação aos pacientes com DFTN, na literatura, o número de cirurgias associado à alergia ao látex varia de 4 a 9, dependendo do estudo analisado (Sá et al., 2013; Pires et al., 2002; Yeh et al., 2012; Buck et al., 2000). No presente estudo, houve diferença estatística para o maior número total de cirurgias no grupo alérgico. A nota de corte ≥ 5 cirurgias teve boa acurácia para diferenciar o grupo alérgico em relação ao controle negativo.

Houve diferença estatisticamente significativa para o maior número de pacientes que realizaram cirurgias ortopédicas e cirurgias urológicas no grupo de alérgicos ao látex, assim como para o maior número de cirurgias ortopédicas e neurocirurgias. Este dado contrapõe-se em parte aos resultados encontrados por Mazón et al. (2005), onde o número de cirurgias ortopédicas, urológicas e neurocirurgias relacionadas à DVP estavam associadas a alergia ao látex. Ao avaliarmos a acurácia para o número de cirurgias ortopédicas ou neurocirurgias associadas à alergia ao látex, a nota

de corte ≥ 3 para cada uma delas teve boa acurácia para diferenciar o grupo alérgico do controle negativo.

Em um segundo momento, o grupo sensibilizado foi comparado com o grupo de pacientes alérgicos ao látex. Na comparação do grupo sensibilizado e alérgico, um menor número de variáveis clínicas e cirúrgicas estiveram associadas à alergia ao látex. Em relação aos fatores clínicos, houve no grupo alérgico diferença estatística quanto à mediana da idade ≥ 1 ano. Desta forma, os pacientes alérgicos tiveram maior idade não só em relação ao controle negativo, mas também em relação aos sensibilizados assintomáticos, reiterando que pacientes com maior faixa etária têm maior chance de desenvolver a doença. No grupo alérgico, a mediana da idade da primeira cirurgia foi de 12 horas e no grupo sensibilizado foi de 3,5 horas, com diferença estatisticamente significativa. Entretanto, a literatura vem demonstrando que a precocidade da primeira cirurgia está associada com maior chance de alergia ao látex. Na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico, operar pela primeira vez com cerca de 3,5 horas de vida esteve associado com sensibilização e apenas com ≥ 12 horas de vida esteve associado com alergia ao látex. Na avaliação da idade da primeira cirurgia associada com alergia ao látex, houve melhor acurácia para a variável primeira cirurgia realizada após 11 horas de vida. Deste modo, quando nos referimos às cirurgias que ocorreram mais precocemente, os pacientes apenas sensibilizados operaram pela primeira vez antes dos alérgicos. Assim, operar imediatamente após o nascimento pode estar associado com fator de proteção, isto é, sensibilização sem ocorrência de manifestações clínicas. Este dado se contrapõe a outros trabalhos que demonstraram que a precocidade da primeira cirurgia está associada à maior chance de alergia ao látex (Ausili et al., 2007; Mazón et al., 2005; Pires et al., 2002; Hochleitner et al., 2001, Buck et al, 2000). Entretanto, estes trabalhos não avaliaram o momento da primeira cirurgia em horas, avaliaram em meses ou anos de vida. No estudo atual, entendemos que a forma mais eficaz de avaliar a precocidade da primeira cirurgia associada à alergia ao látex seria avaliando em horas, dias, meses e anos para que o

momento definido como precoce fosse determinado com mais clareza. Ainda com relação aos fatores clínicos na avaliação dos grupos sensibilizado e alérgico ao látex não houve associação entre a etiopatogenia neurológica do DFTN com a alergia ao látex.

Em relação aos fatores cirúrgicos, na comparação entre os grupos sensibilizado e alérgico, maior número total de cirurgias esteve estatisticamente associado à alergia ao látex. O número de neurocirurgias também foi significativamente maior nos pacientes alérgicos, o que não ocorreu com cirurgias ortopédicas e neurocirurgias. Estes resultados novamente sugerem que a alergia ao látex está associada com a repetição da exposição ao látex ao longo dos anos.

Na análise laboratorial dos pacientes, foi utilizada uma metodologia de detecção de anticorpos bem estabelecida e disponível na prática clínica, que permite analisar a IgE sérica específica para látex, mas também a IgE sérica específica para alérgenos do látex, a IgE sérica total e a IgG4 sérica específica para látex. Para analisar a possibilidade da utilização destes exames como biomarcadores da alergia ao látex na prática clínica, suas respectivas acurácias foram calculadas e as concentrações de corte foram estabelecidas.

A média da IgE total do grupo alérgico foi superior a do grupo controle negativo, com significância estatística. Na comparação dos grupos sensibilizado e alérgico, não houve diferença significativa entre as médias de IgE total. Infere-se que nos pacientes dos grupos associados à produção de IgE específica (sensibilizado e alérgico) também ocorre o aumento da IgE total, não havendo diferença estatística entre seus valores. Sá et al. (2013) observaram associação entre valores aumentados de IgE sérica total com sensibilização e alergia ao látex e Nieto et al. (1996) observaram esta associação com sensibilização ao látex.

A caracterização dos pacientes em atópicos foi baseada na positividade da IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Blomia tropicalis*. Na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico, atopia esteve associada à alergia ao látex. Também houve

associação entre alergia ao látex e história pessoal de sintomas de doenças atópicas, destacando-se a rinite, conjuntivite e alergia alimentar. Na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico, a atopia não foi fator associado à alergia ao látex, considerando-se a presença de IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou para *Blomia tropicalis*. Houve diferença estatística apenas para a presença de história de dermatite atópica que foi mais prevalente nos pacientes alérgicos ao látex em relação aos sensibilizados. Diversos estudos na literatura descrevem a associação de atopia com alergia ao látex, demonstrado através da história pessoal de doenças atópicas em conjunto com teste epicutâneo e/ou IgE sérica específica para aeroalérgenos, dependendo do estudo (Sá et al., 2013; Rendeli et al., 2006; Hochleitner et al., 2001; Michael et al., 1996; Nieto et al., 1996; Yassin et al., 1992). Em contrapartida, outros estudos não observaram associação entre atopia e alergia a látex em pacientes com DFTN (Cremer et al., 1998; Machado et al., 2004; Bernardini et al., 1999).

Entretanto, variam as definições de atopia nestes diferentes estudos e não há comparação dos grupos sensibilizado e alérgico ao látex. No estudo atual, ao avaliar a presença de atopia nos diferentes grupos, esse fator apenas associou-se à alergia ao látex em comparação ao grupo controle negativo. Entre o grupo sensibilizado e alérgico, não houve diferença estatística para esta variável, provavelmente porque a sensibilização para ácaros ocorra tanto nos pacientes sensibilizados assintomáticos, quanto nos pacientes alérgicos ao látex.

Apesar da dosagem de IgE sérica específica para látex ser um indicador sensível de alergia ao látex, sua especificidade é menor e nem sempre o teste positivo é um preditor de reatividade clínica. Portanto, para a utilização da dosagem da IgE sérica específica no diagnóstico de alergia ao látex seria importante determinar a acurácia do teste na previsão de reatividade clínica. No presente estudo, na diferenciação entre o grupo sensibilizado e alérgico ao látex, o nível de IgE sérica específica para látex $\geq 0,77$ kU_A/L diferenciou os pacientes alérgicos, com boa acurácia (ASC 0,77), sensibilidade de 89,9% e especificidade de 52,4%. A boa

acurácia desta concentração de corte justificam o seu uso na prática clínica no rastreio de alergia ao látex.

A importância de estudos que definam níveis de IgE sérica específica que sejam preditores de doença é bem ilustrada na alergia alimentar. Sampson et al. (2004) estabeleceram concentrações de corte para IgE sérica específica de alimentos, que poderiam prever com 95% de certeza, reatividade clínica para ovo (7 kU_A/L), leite (15 kU_A/L), amendoim (14 kU_A/L), peixe (20 kU_A/L), soja (30 kU_A/L) e trigo (26 kU_A/L). Ito et al. (2012) estabeleceram concentrações de corte para IgE sérica específica da caseína (6,6 kU_A/L) em pacientes com alergia a leite. Não há estudos similares na literatura que tenham definido uma concentração corte para IgE sérica específica associada à alergia ao látex em pacientes com DFTN.

A avaliação da IgE sérica específica para alérgenos do látex detectou perfis de sensibilização diferentes nos grupos estudados, permitindo a diferenciação entre eles. Conforme descrito na literatura, os pacientes com DFTN tendem a se sensibilizar aos alérgenos Hevb1 e Hevb3 e podem se tornar alérgicos. (Cabañes et al., 2012; Peixinho et al., 2011; Peixinho et al., 2008; Wagner et al., 2001; Bohle et al., 2000; Yeang et al., 1996; Ylitalo et al., 1998). No estudo atual, a presença de IgE sérica específica para rHevb1 e rHevb3 diferenciaram apenas o grupo alérgico em relação ao controle negativo. Não houve diferença estatisticamente significativa para estes recombinantes entre o grupo sensibilizado e alérgico. Deste modo, a sensibilização para rHevb1 e rHevb3 não seria um fator associado com a chance de ter manifestações clínicas no grupo sensibilizado.

Na comparação das IgEs séricas específicas para alérgenos recombinantes do látex entre o grupo controle negativo e alérgico (Tabela 13), todas as detecções apresentaram valores de média < 0,35 kU_A/L no grupo controle negativo. Houve diferença estatística na avaliação da IgE sérica específica para todos os alérgenos recombinantes avaliados, com valores mais altos no grupo alérgico ao látex. Os valores de IgEs para alérgenos recombinantes do látex que mostraram boa acurácia, com suas respectivas concentrações de corte foram: IgE rHevb1 (0,18 kU_A/L), IgE rHevb3 (0,10

kU_A/L), rIgE Hevb5 (0,15 kU_A/L), rIgE Hevb6.01 (0,14 kU_A/L) e IgE rHevb6.02 (0,10 kU_A/L). Destacando-se entre estes, a melhor acurácia (ASC 0,91) observada com a IgE sérica específica para rHevb1, com sensibilidade de 81,6% e especificidade de 97,3%. Apesar de já estar descrito na literatura a associação da IgE sérica específica para rHevb1 com alergia ao látex nos pacientes DFTN, não conhecíamos a acurácia do teste e a melhor concentração de corte a ser utilizada no rastreio dos pacientes sob risco de alergia a látex.

Outros estudos avaliaram a sensibilização para alérgenos do látex em pacientes com DFTN, destacando-se o rHevb6 (Kurup et al., 2005), o rHevb7 (Wagner et al., 2001), o rHevb8 (Ganglberger et al., 2001) e o rHevb5 (Slater et al., 1996). É provável que haja diferenças no perfil de sensibilização para estes alérgenos em pacientes com DFTN dependendo da amostra estudada, da via de sensibilização ao látex, das condições sócio-econômicas e dos hábitos alimentares em diferentes países.

Na avaliação das médias dos valores de IgE sérica específica para alérgenos recombinantes do látex entre o grupo sensibilizado e alérgico (Tabela 21), observamos que, exceto para o rHeb1, todas as outras IgEs séricas específicas para alérgenos do látex tiveram valores < 0,35 kU_A/L no grupo sensibilizado. Houve diferença estatística na avaliação das médias de IgE sérica específica para rHevb5, rHevb6.01, rHevb6.02, com valores mais altos no grupo alérgico ao látex. Desta forma, a presença de IgE para estes alérgenos é um marcador de alergia ao látex, mas mostraram baixa acurácia para sua utilização no diagnóstico de alergia ao látex na prática clínica. Assim, em um dado paciente apenas sensibilizado, a dosagem de IgE específica para estes recombinantes quando positiva tem maior associação ao paciente ser alérgico, do que quando negativa, tem maior associação ao paciente não ser alérgico. Entretanto, não sendo recomendado como teste isolado para diagnóstico pelos seus valores de acurácia. A inclusão da dosagem de IgE específica para alérgenos recombinantes do látex na detecção dos pacientes sensibilizados ao látex não se justifica, pois a IgE sérica específica para látex (K82) já apresenta

boa acurácia nesta identificação. Ou seja, não houve acréscimo na detecção de alergia ao látex com o uso de alérgenos recombinantes. Entretanto, o conhecimento do perfil de sensibilização para alérgenos do látex nos pacientes com DFTN é relevante, pois pode auxiliar na identificação dos pacientes mais propensos a apresentarem manifestações clínicas graves quando expostos ao látex ou a desenvolverem síndrome látex-fruta, além de, no futuro, fornecer subsídios para a indicação da imunoterapia como tratamento.

No grupo alérgico, a média de IgE sérica específica para látex era maior (5,95 kU_A/L) do que no grupo sensibilizado assintomático (2,32 kU_A/L). A ocorrência de manifestações clínicas no grupo alérgico em relação ao grupo sensibilizado esteve associada com maiores níveis de IgE específica para látex e também para os alérgenos recombinantes.

Apesar de observarmos com certa frequência a ocorrência de alergia ao látex nos pacientes que são do grupo de risco, algumas crianças com DFTN desenvolvem tolerância e são assintomáticas frente à exposição ao alérgeno. A comparação da razão IgG4/IgE sérica específica para látex mostrou valores cerca de dez vezes maior no grupo controle negativo em relação ao grupo alérgico, com significância estatística. A razão da IgG4/IgE séricas específicas para látex apresentou excelente acurácia na diferenciação entre grupo controle negativo e alérgico, com nota de corte de 100, sensibilidade 85,7% e especificidade 68,3%.

Especula-se que a exposição ao látex desencadeie a resposta imune, podendo haver diferentes perfis com produção de IgG4 e IgE, e dependendo da correlação entre estes anticorpos o indivíduo desenvolverá doença, ou não. No grupo alérgico, o aumento simultâneo das taxas de IgG4 e IgE específicas reduz o valor da razão entre elas. Entretanto, no controle negativo pode estar ocorrendo um aumento de IgG4 sérica específica para látex enquanto as taxas de IgE sérica específica para látex se mantém dentro da normalidade, o que resulta no valor de mediana da razão IgG4/IgE dez vezes maior neste grupo. Sin et al (2011) demonstraram que em apicultores não alérgicos a razão das IgG4/IgE séricas específicas para

o veneno da abelha é maior que em indivíduos alérgicos. Em indivíduos saudáveis, a resposta à exposição ao alérgeno desencadeia resposta imune com produção de IgG4 específica, IgG1 e IgA, com taxas que variam de baixas a relativamente altas, e ausência ou baixa síntese de IgE específica (Pereira et al., 2005).

A razão IgG4/IgE sérica específica para látex não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos sensibilizado assintomático e alérgico. Infere-se que a exposição ao látex nestes grupos induz o aumento simultâneo das taxas de IgE e IgG4 séricas específicas para látex, mantendo valores da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex, semelhantes entre estes grupos. Portanto, a acurácia da razão IgG4/IgE séricas específicas para látex na diferenciação entre o grupo sensibilizado e alérgico foi baixa.

Estudos prévios com imunoterapia para alérgenos inaláveis indicam que o aumento da IgG4 durante o tratamento é um marcador de tolerância (Till et al., 2004; Lue et al., 2006). Além dos estudos com imunoterapia, a literatura tem demonstrado associação dos mecanismos de tolerância aos alimentos com níveis de IgG4. Tomicić et al. (2009) demonstraram que crianças com eczema sensibilizadas para leite e/ou ovo que tornaram-se tolerantes após dieta de exclusão apresentavam níveis mais elevados de IgG4 para a ovalbumina e b-lactoglobulina, com maior relação IgG4/IgE sérica específica. Ito et al. (2012) avaliaram o valor da IgG4 para alérgenos do leite (alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e caseína) em pacientes com suspeita de hipersensibilidade imediata ao leite após realização de IgE sérica específica para leite e alérgenos do leite, história clínica convincente, ou teste de provocação oral positivo. Os pacientes não alérgicos ao leite apresentavam níveis significativamente maiores de anticorpos IgG4 específicos para todos os três alérgenos do leite em comparação com o grupo alérgico, destacando-se a IgG4 para caseína. Isto sugere que a IgG4 específica para caseína pode ter um papel protetor, ou, ao menos, ser um marcador de resposta Th2 modificada, tal como proposto por Platts-Mills (Platts-Mills et al., 2001). Outros estudos mostram

a associação entre a tolerância oral e o aumento do nível de IgG4 específica (Itoh et al., 2010; Mousallem et al., 2012; Savilahti et al., 2010; Jones et al., 2009). Da mesma forma que em alergia alimentar, nas crianças com DFTN a exposição ao alérgeno é precoce e mantém-se muitas vezes em doses progressivas e rotineiras do alérgeno, mas nem todas as crianças desenvolvem alergia ao látex.

Em contrapartida, a IgG4 também é um marcador de exposição antigênica e também está presente em indivíduos alérgicos. Outros estudos têm sugerido a medida da IgG4 sérica para diagnóstico de alergia alimentar. Entretanto, os valores de IgG4 para alimentos não indicam alergia alimentar e são irrelevantes para diagnóstico de alergia alimentar (Stapel et al., 2008).

As principais manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata associadas à alergia ao látex foram cutâneas e a principal delas, a urticária de contato, de acordo com o que é mostrado na literatura (Gaspar e Faria, 2012). As anafilaxias foram mais frequentes no grupo alérgico como seria esperado. Não houve ocorrência de anafilaxias no grupo controle negativo, e não houve coleta de dados pós morte para estudo de anafilaxias grau 5.

Observamos que a grande heterogeneidade de sintomas relacionados à hipersensibilidade imediata pelo látex dificulta a avaliação clínica e o rastreamento da população de risco. Na prática clínica, muitos sintomas são inespecíficos e podem ser hipervalorizados. Por outro lado, não são valorizados quando ocorrem de forma discreta, como, por exemplo, a urticária de contato relacionada ao látex, ou um episódio de rinoconjuntivite frente à exposição ao látex. Deste modo, muitas vezes o diagnóstico de alergia ao látex só é feito após reações anafiláticas graves, potencialmente fatais, sendo a anafilaxia perioperatória um exemplo.

Neste contexto, devido a grande variabilidade de manifestações clínicas associadas à alergia ao látex desenvolvemos um escore de sintomas. O escore clínico avaliou a presença de sintomas cutâneos, nasais, oculares, orofaríngeos e pulmonares frente à exposição ao látex, e pontuou com diferentes pesos a ocorrência destes sintomas. O escore se propõe, a partir da entrevista clínica, diferenciar os pacientes com maior de risco de

alergia ao látex. A avaliação clínica pelo escore de sintomas demonstrou que pontuação $\geq 40\%$ da pontuação total está associada à alergia ao látex. Os pacientes apenas sintomáticos sem sensibilização (10,5%), citados na divisão dos quatro grupos, foram reavaliados utilizando-se o escore de sintomas e nenhum deles teve pontuação $\geq 40\%$, sugerindo que os sintomas fossem falso positivos para alergia ao látex.

A acurácia do escore para avaliar casos suspeitos e determinar a população de risco para alergia ao látex teve ASC $< 0,7$, com sensibilidade de 44,9% e especificidade de 85,3%. Entretanto, ao realizar a regressão logística na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico ao látex, o escore apareceu como fator associado à alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado (Odds 1,0). O escore clínico estabeleceu diferentes pesos para variáveis clínicas que se associam entre si e teve valor preditivo para rastreio de alergia ao látex na diferenciação dos grupos sensibilizado e alérgico ao látex, podendo ser proposto como ferramenta na avaliação dos pacientes sob o risco de alergia ao látex. Pela sua boa especificidade, pode ter importante papel na exclusão de pacientes com sintomas inespecíficos associados à exposição ao látex que podem ser hipervalorizados na entrevista clínica e não estariam associados com alergia ao látex.

Em conjunto com o escore de sintomas, ainda na avaliação entre o grupo sensibilizado e alérgico, a regressão logística mostrou que a detecção de IgE para rHevb5 (Odds 1,1) também associou-se a presença de doença. Desta forma, pode-se propor que a dosagem de IgE para rHevb5 em conjunto com o escore de sintomas $\geq 40\%$ possam ser usados na prática clínica para avaliação de pacientes sensibilizados, com objetivo de determinar prognóstico e taxa de risco para alergia ao látex nestes casos.

Além disso, a regressão logística na comparação dos grupos sensibilizado e alérgico mostrou que os valores de IgG4 sérica específica para látex estiveram associados com ausência de sintomas em pacientes sensibilizados (Odds 0,9). Com este resultado, pode-se especular que níveis

maiores de IgG4 sérica específica para látex teriam ação protetora no grupo sensibilizado para o não desenvolvimento de sintomas. O seu melhor desempenho está associado à concentração de corte encontrada na curva ROC que determina a melhor acurácia do método para IgG4 na diferenciação entre o grupo sensibilizado e alérgico ao látex.

Apesar, da regressão logística, definir os fatores associados ou não a doença, na comparação entre o grupo sensibilizado e alérgico observamos uma baixa contribuição do modelo de acordo com valores de Odds próximos de 1,0. Desta forma, devemos considerar a presença de outros fatores não avaliados nesse estudo que provavelmente estão associados com o aparecimento da doença.

Na comparação entre o grupo controle negativo e alérgico a regressão logística mostrou que a positividade de IgE rHevb1 e IgE rHevb5 associam-se com alergia ao látex. Estes marcadores seriam preditores de doença, tem valor prognóstico para alergia ao látex, principalmente se avaliados em conjunto. Assim, podemos propor seu uso na prática clínica para determinar o prognóstico e o risco de desenvolver alergia nos pacientes com DFTN.

A regressão logística mostrou que após a avaliação das diversas variáveis clínicas, cirúrgicas e laboratoriais, apenas um pequeno número delas são fatores prognósticos estão associados ao diagnóstico de alergia ao látex, e são diferentes na comparação entre os grupos controle negativo e alérgico e os grupos sensibilizado e alérgico.

Com relação as limitações neste estudo citamos os pacientes que já sabiam ser alérgicos ao látex ao participarem do estudo, faziam prevenção secundária, o que pode ter alterado evolução natural da doença e valores de exames laboratoriais. Os fatores associados à alergia ao látex poderiam ser reclassificados como fatores de risco se houvesse uma coorte para reavaliação destes casos. A dosagem da IgG4 específica para látex foi feita de acordo com os padrões estabelecidos pelo fornecedor para dosagem de

IgG4 específica, usando curvas controle, mas não existe como kit comercial disponível que pudesse ser usado neste estudo.

Os resultados obtidos neste trabalho contribuem para o conhecimento do perfil humoral de marcadores envolvidos com sensibilização, alergia e tolerância ao látex em pacientes com DFTN, os quais permitem o desenvolvimento de uma rotina no rastreio de alergia ao látex baseada em dados clínicos e laboratoriais.

6 CONCLUSÕES

- Os fatores clínicos e cirúrgicos associados à alergia ao látex mostraram-se diferentes na comparação entre os grupos controle negativo versus alérgico e sensibilizado versus alérgico
- A concentração de corte de IgE específica sérica para látex associada com diagnóstico de alergia ao látex foi 0,77 kU_A/L.
- A boa especificidade do escore de sintomas associada a boa sensibilidade para concentração de corte de IgE (K82) podem ser uma proposta de rastreio na prática clínica para grupos de risco d alergia ao látex
- Os alérgenos recombinantes do látex com boa acurácia na diferenciação dos pacientes alérgicos e controle negativo foram: IgE rHevb1, IgE rHevb3, IgE rHevb5, IgE rHevb6.01, IgE rHevb6.02. Destacando-se a melhor acurácia para diagnóstico de alergia ao látex para rHevb 1. Na regressão logística IgE rHevb1 e 5 foram preditores de alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo
- Os alérgenos recombinantes do látex não mostraram boa acurácia na diferenciação dos pacientes alérgicos e sensibilizados. Na regressão logística IgE rHevb5 e escore clínico $\geq 40\%$ foram preditores de alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado.
- IgG4 sérica específica para látex foi preditora para ausência de sintomas em pacientes sensibilizados pela regressão logística
- A prevalência total de sensibilização ao látex é de 33,2%. Neste grupo, 12,2% são alérgicos ao látex e 21,0% são apenas sensibilizados ao látex. Há 56,2% de pacientes no grupo controle negativo e 10,5% apenas sintomáticos
- Os sintomas cutâneos foram a manifestação clínica mais comum de alergia ao látex. Anafilaxia ocorreu em 5,2%, predominantemente extrahospitalar

7 ANEXOS

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DE ALERGIA AO LÁTEX

Paciente:.....
 Identidade:..... Sexo () F () M
 Nasc:...../...../..... Idade:.....anos /meses Natural:.....
 N° Registro AACD:..... Data registro AACD:...../...../.....
 Endereço:.....
 Bairro:..... Cidade:.....
 Estado:..... CEP:.....
 Tels:(.....)...../...../.....

Responsável:.....

Grau de parentesco:..... **Sexo** () F () M

Idade:..... **Identidade:**..... **Nasc:**...../...../.....

Investigador:..... N° questionário:..... Data atual:/...../.....

I. Resumo Clínico:

.....

II. Você tem alergia ao látex? ☐ Não ☐ Sim **Fez RAST?** ☐ Não ☐ Sim = **pos.() neg.()**

Fez PRICK? ☐ Não ☐ Sim = **pos.() neg.()**

Idade do diagnóstico de alergia ao látex: ↑..... Anos e/ou ↑..... Meses

III. Antecedentes Pessoais:

Espinha Bífida: ☐ Torácica ☐ Lombar alta ☐ Lombar baixa ☐ Sacral ☐ Assimétrica

Outros: Malformação Urológica ☐ Não ☐ Sim Hidrocefalia ☐ Não ☐ Sim

IV. Fatores de Risco:

Intervenções Cirúrgicas: ☐ Não ☐ Sim Quantas?..... Idade de início:.....

.....

Número cirurgias Ortopédicas: Urológicas Neurocirúrgicas

Outras.....

Quantas cirurgias antes de fazer o diagnóstico de alergia ao látex?

Sonda vesical Intermitente: ☐ Não ☐ Sim Sonda vesical demora:.....

Duração da exposição: ↑..... Anos e/ou ↑..... Meses

Vesicostomia: ☐ Não ☐ Sim

Duração da exposição: ↑..... Anos e/ou ↑..... Meses

Derivação ventrículo-peritoneal: ☐ Não ☐ Sim

Duração da exposição: ↑..... Anos e/ou ↑..... Meses

Tem contato com produtos de Látex? ☐ Não ☐ Sim Quais?.....

V. Manifestações Clínicas relacionadas ao látex:

Pele: ☐ Não ☐ Sim qual objeto ?.....

Dermatite contato () Prurido () Urticária () Angioedema () Urticária contato ()

Nasal: ☐ Não ☐ Sim qual objeto ?.....

Espirros () Prurido () Congestão Nasal () Rinorréia ()

Ocular: ☐ Não ☐ Sim qual objeto ?.....

Prurido () Eritema conjuntival () Edema palpebral ()

Orofaringe: ☐ Não ☐ Sim qual objeto ?.....

Prurido () Sufocamento () Rouquidão () Insuficiência resp. (assistência ventilatória) ()

Pulmão: ☐ Não ☐ Sim qual objeto ?.....

Dispnéia () Tosse () Chiado () Opressão torácica ()

VI. Idade de início dos sintomas relacionados a látex:AnosMeses

Anafilaxias sim () não () quantas?.....

VII. História de Anafilaxia em procedimentos: ☐ Não ☐ Sim Quantas:.....

perioperatoria () tomografia () ressonância magnética () ultrassonografia ()

radiografia () urografia excretora () dentista () coleta de sangue ()

cateterismo vesical () exame ginecológico () outros ().....

Já teve? () hipotensão () tontura () síncope

Classificação do grau de Anafilaxia de acordo com o procedimento:

(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Grau 4

Data:.....

VIII. História pessoal de Atopia:

Rinite ☐ Não ☐ Sim Asma ☐ Não ☐ Sim Conjuntivite ☐ Não ☐ Sim

Dermatite ☐ Não ☐ Sim RAM ☐ Não ☐ Sim Quais?.....

Alergia Alimentar ☐ Não ☐ Sim Qual?.....

Seu filho(a) costuma comer?

() abacate ☐ Não ☐ Sim

qtas vezes por semana?.....mês?..... não come há mais de 1 ano?

() banana ☐ Não ☐ Sim

qtas vezes por semana?.....mês?..... não come há mais de 1 ano?

() castanha ☐ Não ☐ Sim

qtas vezes por semana?.....mês?..... não come há mais de 1 ano?

() mamão ☐ Não ☐ Sim

qtas vezes por semana?.....mês?..... não come há mais de 1 ano?

() batata ☐ Não ☐ Sim

qtas vezes por semana?.....mês?..... não come há mais de 1 ano ()

XI. História familiar Atopia:Rinite ☐ Não ☐ Sim Asma ☐ Não ☐ SimConjuntivite ☐ Não ☐ Sim Dermatite ☐ Não ☐ SimRAM ☐ Não ☐ Sim Quais?.....**X. História familiar de Alergia ao Látex:.....****XI. Testes específicos:**

IgE Látex: Classe :, valor:.....

IgE Hev b1: Classe :, valor:.....

IgE Hev b3: Classe :, valor:.....

IgE Hev b5: Classe :, valor:.....

IgE Hev b6.01: Classe :, valor:.....

IgE Hev b6.02: Classe :, valor:.....

IgE Hev b8: Classe :, valor:.....

IgE Hev b9: Classe :, valor:.....

IgE Hev b11: Classe :, valor:.....

IgG4 Látex:..... IgE total:.....

IgE abacate Classe:....., valor:.....

IgE banana Classe:....., valor:.....

IgE castanha Classe:....., valor:.....

IgE mamão Classe:....., valor:.....

IgE batata Classe:..... valor:.....

IgE *D. pteronyssinus* Classe:....., valor:.....IgE *B. tropicalis* Classe:....., valor:.....

8 REFERÊNCIAS

Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia celular e molecular*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *J Occup Environ Med*. 2002;59(6):419-24.

Almeida CA, Perini PG, Curi SV, Fernandes FR, Andrade MEB, Aun WT, Mello JF. Alergia ao Látex tipo I e alergia alimentar. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2010;33(4):123.

Ausili E, Tabacco F, Focarelli B, Nucera E, Patriarca G, Rendeli C. Prevalence of latex allergy in spina bifida: genetic and environmental risk factors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(3):149-53.

Beezhold DH, Hickey VL, Slater JE, Sussman GL. Human IgE binding epitopes of the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1166-72.

Bernadini R, Novembre E, Lombardi E, et al. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:681-6.

Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, Hamilton R, Murphy K, Bernstein C, Arif SA, Berendts B, Yeang HY. In vivo sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:610-6.

Binkley HM, Schroyer T, Catalfano J. Latex allergies: a review of recognition, evaluation, management, prevention, education, and alternative product use. *J Athl Train*. 2003;38:133-40.

Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, Sanchez-Monge R, Aragoncillo C, Castillo R, Ortega N, Alvarez M, Carrillo T, Salcedo G. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):507-13.

Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, Niggemann B, Szépfalusi 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.

Buck D, Michael T, Wahn U, Niggemann B. Ventricular shunts and the prevalence of sensitization and clinically relevant allergy to latex in patients with spina bifida. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(2):111-5.

Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-30.

Capriles-Hulett A, Sánchez-Borges M, Von-Scanzoni C, Medina J. Very low frequency of latex and fruit allergy in patients with *spina bifida* from Venezuela: influence of socioeconomic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75(7):62-4.

Carvalho F. Diagnóstico Imunoalergológico. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):27-30.

Chong YY, Caballero MR, Lukawska J, Dugué P. Anaphylaxis during general anaesthesia: one-year survey from a British allergy clinic. *Singapore Med J*. 2008;49(6):483-7.

Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-74.e1-74.e7.

Cremer R, Hoppe A, Korsch E, Kleine-Diepenbruck U, Blaker F. Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls. *Eur J Pediatr*. 1998;157(1):13-6.

Ellsworth PI, Merguerian PA, Klein RB, Rozycki AA. Evaluation and risk factors of latex allergy in spina bifida patients: is it preventable? *J Urol*. 1993;150(2 Pt 2):691-3.

Faria E, Sousa N, Geraldés L, Santos A, Chieira C. Anafilaxia perioperatória em Coimbra: Experiência da consulta de alergia a fármacos. *Rev Portug Imunoalergol*. 2008;16(1):73-92.

Fernandes AC, Bitu SOB, Violante Júnior FH. Alergia ao látex em pacientes portadores de mielomeningocele. *Rev Bras Ortop*. 2006;41(6):217-20.

Fernandes AC, Ramos ACR, Casalis MEP, Hebert SK. *AACD Medicina de reabilitação: princípios e prática*. São Paulo: Artes Médicas; 2007.

Ferreira MB. Introdução e nota histórica. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):5-8.

Fridman M, Fridman MW, Marques CC, Barcellos LMA. Anafilaxia ao látex como fator de risco cirúrgico em pacientes portadores de mielomeningocele. *Rev Bras Ortop*. 1997;32(2):164-66.

Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Ríordáin G, Beezhold DH, Brehler R, et al. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125(3):216-27.

Garnier L, Selman L, Rouzaire P, Bouvier M, Robert O, Bérard F, Bienvenu J, Bienvenu F. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012;44(2):73-9.

Gaspar A. Alérgenios do látex: Padrões de sensibilização. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):13-7.

Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. *Rev Portug Imunoalergol*. 2012;20(3):173-92.

Hochleitner BW, Menardi G, Häussler B, Ulmer H, Kofler H, Reider N. Spina bifida as an independent risk factor for sensitization to latex. *J Urol*. 2001;166:2370-3; discussion 2373-4.

Ishizaka A, Sakiyama Y, Nakanishi M, Tomizawa K, Oshika E, Kojima K. The inductive effect of interleukin 4 on IgG4 and IgE synthesis in human peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Allergy*. 1990;79:392-6.

Ito K, Futamura M, Movérare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy*. 2012;10(1):1.

Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int*. 2010;59:43-51.

IUIS - International Union of Immunological Societies - Allergen Nomenclature Sub-Committee. Hevea brasiliensis [cited 2013 jan.] Available from: [http:// www.allergen.org/search.php.allergen=Hevea+brasiliensis](http://www.allergen.org/search.php.allergen=Hevea+brasiliensis)

Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW: Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:292-300.

Johansson SGO, ed. Clinical Workshop. *IgE antibodies and the Pharmacia CAP System in allergy diagnosis*. Lidköping: Landströms 1988.

Johansson SGO, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. *Clin Rev Allergy*. 1988;6(2):93-139.

Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacqmarcq O, Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P, Blic J. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-years survey at a French pediatric center. *Allergy*. 2005;60(6):828-34.

Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy*. 1976;6(1):51-9.

- 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 Pt 1):950-4.
- Kurup VP, Sussman GL, Yeang HY, Elms N, Breiteneder H, Arif SA, et al. Specific IgE response to purified and recombinant allergens in latex allergy. *Clin Mol Allergy*. 2005;3:11.
- Lee MF, Chen YH, Lin HC, Wang HL, Hwang GY, Wu Ch. Identification of Hevamine and Hev b 1 as major latex allergens in Taiwan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;139(1):38-44.
- Linda C, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3 Suppl):S25-85.
- Liss GM, Sussman GL. Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med*. 1999;35:196-200.
- Lopes I. Manifestações clínicas. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):19-22.
- Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunological effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:408-15.
- Machado M, Sant`anna C, Aires V, Rodrigues PP, Pinheiro MF, Teixeira M. Alergia ao látex e à banana em crianças com mielomeningocele na cidade do Rio de Janeiro. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):83-6.
- Marques S. Evicção de latex e alternativas existentes. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):31-4.
- Mazón A, Nieto A, Estornell F, Reig C, García-Ibarra F. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(5):600-4.
- Mazón A, Nieto A, Pamies R, Felix R, Linana JJ, Lanuza A, Caballero L, Estornell F, Garcia-Ibarra F, Alvarez-Garijo JA. Influence of the type of operations on the development of latex sensitization in children with myelomeningocele. *J Pediatr Surg*. 2005;40:688-92.
- Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, Guéant JL, Malinovsky JM, Demoly P. Perioperative Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29(3):429-51.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P, SFAR WGft, ENDA, Hypersensitivity EIGoD. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:91-101.

- Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U, Wahn U, Scheffner D. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:934-9.
- Miranda, M. Grupos de Risco e Prevalência em Portugal. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):9-12.
- Mousallem T, Burks AW: Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:26-31.
- Nieto A, Estornell F, Mazón A, Reig C, García-Ibarra F. Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):501-7.
- Niggemann B, Breiteneder H. Latex allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121(2):98-107.
- Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*. 1979;101:597-8.
- Okamoto S, Taniuchi S, Sudo K, Hatano Y, Nakano K, Shimo T, et al. Predictive value of IgE/IgG4 antibody ratio in children with egg allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012; 8(1):9.
- Ott H, Schrodre C, Raulf-Heimsoth M, Mahler V, Ocklenburg C, Merk HF, Baron JM. Microarrays of recombinant Hevea brasiliensis proteins: A novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Investig Clin Immunol*. 2010;20(2):129-38.
- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy*. 1998;53(8):763-8.
- Palosuo T, Lehto M, Kotovuori A, Kalkkinen N, Blanco C, Poza P, Carrillo T, Hamilton RG, Alenius H, Reunala T, Turjanmaa K. Latex allergy: low prevalence of immunoglobulin E to highly purified proteins Hev b 2 and Hev b 13. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1502-11.
- Passalacqua G, Durham SR, Network GAaAE. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:881-91.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Bonini S, Canonica GV, Ortoloni C et. al. A multicentric study on sensitivity and specificity of a new in vitro test for measurement of IgE antibodies. *Ann Allergy*. 1991;67:365-70.
- Peixinho CM, Tavares-Ratado P, Gabriel MF, Romeira AM, Lozoya-Ibanez C, Taborda-Barata L, Tomaz CT. Different in vivo reactivity profile in health care workers and patients with spina bifida to internal and external latex glove surface-derived latex allergens extracts. *Br J Dermatol*. 2011;166:518-24.

Peixinho CM, Tavares-Ratado P, Tomás 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.

Pereira EA, Silva DA, Cunha-Junior JP, Almeida KC, Alves R, Sung SJ et al. IgE, IgG1, and IgG4 antibody responses to *Blomia tropicalis* in atopic patients. *Allergy*. 2005;60:401-6.

Pires G. Alergia cruzada. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005;13(Supl 1):23-6.

Pires G, Morais-Almeida M, Gaspar A, Godinho N, Calado E, Abreu-Nogueira J, Rosado-Pinto J. Risk factors for latex sensitization in children with spina bifida. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30:5-13.

Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001;357:752-6.

Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, Asero R. Patients monosensitized to Hev b 8 (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(4):112-6.

Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G, et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy*. 2007;37(11):1657-67.

Reines HD, Seifert PC. Patient Safety: Latex Allergy. *Surg Clin N Am*. 2005;85:1329-40.

Rendeli C, Nucera E, Ausili E, Tabacco F, Roncallo C, Pollastrini E, Scorzoni M, Schiavino D, Caldarelli M, Pietrini D, Patriarca G. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:28-32.

Rihs HP, Chen Z, Cremer R, Baur X. HLA class II antigens DR4 and DQ8 are associated with allergy to hevein, a major allergen of *Hevea latex*. *Tissue Antigens*. 1997;49(1):92-5.

Rihs HP, Chen Z, Rozynek P, Cremer R. Allergenicity of rHev b 10 (manganese-superoxide dismutase). *Allergy*. 2001;56(1):85-6.

Rozynek P, Rihs HP, Gaspar A, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. The new Hev b 7.02 iso-allergen from *Hevea brasiliensis* is an important allergen for health care workers and spina bifida patients. *Allergy*. 2006;61(4):508-9.

Sá AB, Araujo RFC, Cavalheiro S, Mallozi MC, Solé D. Profile of Latex Sensitization and Allergies in Children and Adolescents With Myelomeningocele in São Paulo, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):43-9.

Sá AB, Mallozi M. C., Solé D. Alergia ao látex: atualização. *Rev Bras Alergia Immunopatol*. 2010; 33 (5):173-83.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19.

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;106:190-5.

Santos KS, Gadermaier G, Vejvar E, Arcuri HA, Galvão CE, Yang AC, et al. Novel allergens from ancient foods: Man e 5 from manioc (*Manihot esculenta* Crantz) cross reacts with Hev b 5 from latex. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Mar 25. Epub ahead of print.

Satoguina J, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol*. 2005;174:4718-26.

Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, Mäkelä MJ, Hautaniemi S, Savilahti E, Sampson HA: Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1315-21.

Shah S, Cawley M, Gleeson R, O'Connor J, McGeady S. Latex allergy and latex sensitization in children and adolescents with meningomyelocele. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:741-6.

Silva AR, Cruz AA, Kober A, Pastorino A, Yang AC, Carvalho BTC, Naspitz CK, Musatti CC, Jacob CMA, Medeiros D, Silva DAO, Solé D, Sarinho ESC, Taketomi EA, Castro FFM, Bernd LAG, Arruda LKP, Rizzo MCV, Lonngerg M, Antila M, Sopele MC, Rosário Filho NA, Cocco RR, Kamoi TO, Rullo VEV, Pereira VAR, Aun WT. *IgE - da síntese à prática clínica. Em comemoração aos 40 anos de descoberta da IgE*. São Paulo: Rosconi; 2008.

Slater JE, Mostello LA, Shaer C. Rubber-specific IgE in children with spina bifida. *J Urol*. 1991;146(2 Pt 2):578-9.

Slater JE, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, Kekwick RG. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem*. 1996;271(41):25394-9.

Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008;63(7):793-6.

- Sin BA, Akdis M, Zumkehr J, Bezzine S, Bekpen C, Lambeau G et al. T-cell and antibody responses to phospholipase A2 from different species show distinct crossreactivity patterns. *Allergy*. 2011;66:1513-21.
- Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy*. 2013;68(2):161-70.
- Szépfolusi Z, Seidl R, Bernert G, Dietrich W, Spitzauer S, Urbanek R. Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. *J Pediatr*. 1999;134:344-8.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1025-34.
- Tomicic S, Norrman G, Magnusson KF, Jenmalm MC, Devenney I, Böttcher MF. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:35-41.
- Valls A, Pascual CY, Caballero MT, Esteban MM. Alergia al latex. *Allergol Immunopathol*. 2004;32(5):295-305.
- 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.
- Wide L, Bennich H, Johansson SGO. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet*. 1967;2:1105-7.