

IRACY SILVIA CORRÊA SOARES

**Sensibilização ao látex em pacientes com
mielomeningocele na urologia do HC-FMUSP:
prevalência e fatores associados**

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

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Soares, Iracy Silvia Corrêa

Sensibilização ao látex em pacientes com mielomeningocele na urologia do HC-
FMUSP : prevalência e fatores associados / Iracy Silvia Corrêa Soares. -- São Paulo,
2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: Joaquim Edson Vieira.

Descritores: 1.Mielomeningocele 2.Sensibilização ao látex 3.Marcadores
imunológicos 4.Procedimentos cirúrgicos operatórios 5.Prevalência 6.Avaliação de
risco 7.Anestesia

USP/FM/DBD-015/16

*Lute com determinação, abrace a vida com paixão,
perca com classe e vença com ousadia, porque o
mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito
bela para ser insignificante.*

Charles Chaplin

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Wilson, que sempre me incentivou a chegar até aqui.

A minha netinha Isabela, que renovou a minha vontade de viver muito, e ao meu netinho Fernandinho, que ainda vai nascer e já é bem-vindo.

Aos meus filhos, Fernando e Eduardo, e suas esposas Beatriz e Manoela.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Otávio da Costa Auler Júnior, Professor titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agradeço a oportunidade e confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira, por aceitar o desafio de ser meu orientador, por seus ensinamentos, amizade e auxílio nesta tese e em toda vida.

Ao meu amigo, quase filho, Matheus Fachini Vane e sua esposa Liz, por sua amizade, carinho, ensinamentos e ajuda em todos os momentos que precisei, meu muito obrigada.

À minha amiga Dra. Maria Anita Costa Spindola, da Universidade Federal de Santa Catarina, pessoa fundamental pelo meu interesse por este tema, agradeço a confiança profissional, os ensinamentos e a mão amiga estendida em momentos importantes durante este estudo.

Ao meu amigo Prof. Dr. Francisco Tibor Dénes, por sua amizade e por ter dedicado seu precioso tempo, ao ser o presidente da minha banca de qualificação.

Ao Dr. Clóvis Eduardo Santos Galvão, do Grupo de Alergia ao Látex do Ambulatório do HC-FMUSP, responsável pelo meu interesse nesta área, por seu incentivo, amizade e ensinamentos e por ter participado da minha banca de qualificação.

Ao Prof. Dr. Hamilton Matushita, por sua ajuda e participação em minha banca de qualificação.

À Prof. Dra. Maria Jose Carvalho Carmona, por me incentivar e abrir as portas para realização desta pesquisa.

Aos meus amigos Prof. Dr. Flávio Trigo Rocha, Prof. Dr. Cristiano Mendes Gomes, Dr. Fernando da Costa Ferreira Novo, modelos de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito, admiração e gratidão pela ajuda nesta jornada.

Ao Dr. Domingos Dias Cicarelli, por sua disposição e amizade ao me ajudar sempre que precisei.

A todos os colegas que me apoiaram durante esta longa e difícil jornada, especialmente à Dra. Ticianne Momi, Dr. Josué de Paula Posso e Dra. Sandra Salateu, o meu muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Edecio Cunha Neto e Dra. Cristina Maria Kokron, responsáveis pelo Laboratório de Investigação Médica da Imunologia Clínica e Alergia (LIM 60) do HC-FMUSP, por me abrirem as portas para realização desta pesquisa.

Ao funcionário Carlos Roberto Palma, do LIM 60, responsável pela realização dos exames laboratoriais desta pesquisa.

À funcionária da Anestesiologia Heloísa Nunes de Lima, que muito me auxiliou em tudo e em todas as horas que precisei, durante este estudo.

À auxiliar de enfermagem Rosana Vieira Coutinho Fernandes, do Ambulatório de Imunologia do HC-FMUSP, pela ajuda na coleta e armazenamento das amostras de sangue deste estudo.

À Elisa de Arruda Cruz, secretária da Pós-Graduação da Urologia, por sua disposição em me ajudar em todos os momentos que precisei e pela ajuda com os prontuários médicos.

À Disciplina de Anestesiologia, por dar suporte ao Programa de Pós-Graduação na Área.

À Maria Helena Vargas, por sua alegria e apoio na editoração e diagramação deste trabalho.

A todos os pacientes e seus responsáveis, que voluntariamente e despojados de qualquer outro interesse, senão o de contribuir com os avanços médicos , participaram deste estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Manifestações Clínicas de Alergia ao Látex	5
1.2 Manifestações Cutâneas	6
1.3 Alérgenos do Látex	7
1.4 Prevalência e Grupos de Risco	9
1.5 Pacientes Portadores de Mielomeningocele	10
1.6 Crianças com Outras Malformações Submetidas a Múltiplas Cirurgias	14
1.7 Indivíduos com Exposição Ocupacional ao Látex	14
1.8 Indivíduos Atópicos	15
1.9 Defeito de Fechamento do Tubo Neural (DFTN)	16
1.10 Imunoglobulina E Sérica Específica	18
2 OBJETIVOS	21
3 MÉTODOS	23
3.1 Financiamento do Estudo e Considerações Éticas	24
3.2 Casuística e Delineamento do Estudo	24
3.3 Critérios de Inclusão	24
3.4 Procedimentos	25
3.5 Coleta de Sangue Periférico	26
3.6 Armazenamento e Análise das Amostras	26
3.7 Análise Estatística	29
4 RESULTADOS	31
4.1 Amostra do Estudo	32
4.2 Avaliação Sociodemográfica e Cirúrgica	33
4.3 Manifestações Clínicas	34
4.4 Sensibilização ao Látex	39
4.5 Análise Múltipla	41
4.6 Análise de Sensibilidade e Especificidade dos Marcadores Imunológicos	43

5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÕES	57
7	ANEXOS	59
8	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICE	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACD	- Associação de Assistência à Criança Deficiente
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Células T	- Linfócitos T
DFTN	- Defeito de fechamento do tubo neural
DVP	- Derivação ventriculoperitoneal
Fapesp	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos)
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hev b	- <i>Hevea brasiliensis</i>
HLA	- Antígeno leucocitário humano (do inglês, <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IC	- Intervalo de Confiança
IgE	- Imunoglobulina E
IL-13	- Interleucina 13
IL-4	- Interleucina 4
IL-5	- Interleucina 5
IUIS	- União Internacional de Sociedades de Imunologia (do inglês, <i>International Union of Immunological Societies</i>)
K82	- Código que classifica a IgE sérica específica para látex
kDa	- Kilodalton
kU _a /L	- <i>Kilounits of allergen specific IgE per liter</i> (kilounidades de IgE sérica específica por litro)
LIM	- Laboratório de Investigação Médica
LTPs	- Proteína de transferência de lipídeos (do inglês, <i>lipid transfer protein</i>)
mg/L	- Miligramas por litro

MMC	- Mielomeningocele
ng/m ³	- Nanograma por metro cúbico
OR	- Razão de chances (do inglês, <i>odds ratio</i>)
r Hev b	- Recombinante da <i>Hevea brasiliensis</i>
RAST	- <i>Radio allerge sorbent test</i> (conhecido como RAST, no nosso meio)
REF	- Fator de alongamento da borracha (do inglês, <i>Rubber Elongation Factor</i>)
ROC	- Característica operativa do receptor (do inglês, <i>Receiver Operating Characteritic</i>)
RP	- Razão de prevalência
Th1	- Linfócito T helper-1
Th2	- Linfócito T helper-2

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Intensidade das reações alérgicas	6
Quadro 2 - Características dos principais alérgenos do látex	9
Quadro 3 - Definição das classes para determinação de IgE sérica específica	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de sensibilização ao látex em grupos de risco	10
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com mielomeningocele, sensibilizados ou não sensibilizados ao látex, segundo características sociodemográficas e cirúrgicas	33
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes sensibilizados e não sensibilizados ao látex, segundo antecedentes pessoais	35
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes, sensibilizados e não sensibilizados ao látex, segundo histórico de alergias	36
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes, sensibilizados e não sensibilizados ao látex, segundo sintomatologia referida à exposição ao látex	38
Tabela 6 - Dosagem de IgE específica dos alérgenos recombinantes do látex em pacientes com mielomeningocele	39
Tabela 7 - Razões de prevalência para as variáveis independentemente associadas à sensibilização ao látex pelo modelo de regressão múltipla de Poisson. HC-FMUSP, 2009 a 2014	42
Tabela 8 - Resultados da curva ROC para a sensibilidade ao látex	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da espinha bífida	16
Figura 2 - Fluxograma de pacientes do estudo	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com mielomeningocele segundo sensibilidade ao látex e anafilaxia. HC-FMUSP, 2009 a 2014	41
Gráfico 2 - Curvas ROC de todas as variáveis combinadas e do K82	45

RESUMO

Soares ISC. *Sensibilização ao látex em pacientes com mielomeningocele na urologia do HC-FMUSP: prevalência e fatores associados* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A alergia ao látex é um importante problema de saúde pública, especialmente em grupos de risco que têm contato frequente com este potente alérgeno. Este estudo estimou a prevalência e os fatores de risco para sensibilização ao látex em pacientes com mielomeningocele (MMC) submetidos a procedimentos cirúrgicos urológicos no HC-FMUSP.

MÉTODOS: Foram selecionados pacientes com MMC submetidos a pelo menos uma cirurgia urológica, entre 2009 e 2014. Todos foram entrevistados e seus prontuários revisados. Uma amostra de sangue permitiu que a IgE específica ao látex, a K82, e seus recombinantes fossem investigados pelo método ImmunoCAP100 (kU_a/L -1). A associação entre a exposição e o desfecho foi avaliada por meio de regressão logística de Poisson, Qui-quadrado ou o teste exato de Fischer, para variáveis categóricas. O teste t de Student foi utilizado para comparar variáveis contínuas (nível de significância de 5%). Foram calculados a razão de prevalência (RP) e o intervalo de confiança de 95%. **RESULTADOS:** Foram identificados Duzentos e doze pacientes (51% do sexo masculino, $20,4 \pm 6,4$ anos de idade), 68 foram submetidos a pelo menos um procedimento urológico e 51 aceitaram participar (87,9%). Vinte e nove pacientes foram considerados não-sensibilizados (IgE específica para o látex $\leq 0,7$ kU_a/L) e 22 sensibilizados ao látex com IgE $> 0,7$ kU_a/L . Quando comparados os dois grupos, o sensibilizado apresentou um número de procedimentos cirúrgicos maior ($11,6 \pm 5,9$ vs $7,2 \pm 5,6$) e dentre eles 48,3% apresentaram alguma alergia anterior contra 27,6% no grupo não sensibilizado. A sensibilização ao

látex foi independentemente associada com alergia a produtos de látex ($p = 0,014$) e com o número de cirurgias anteriores ($p = 0,032$). A alergia ao látex tinha uma razão de prevalência de 2,87 (95% CI: 1,24 a 6,65) ajustado para o número de cirurgias. Para cada procedimento cirúrgico, ajustado à alergia a produtos que contém látex, aumentou o risco para sensibilização em 4% (PR = 1,04; 95% CI: 1,00-1,09). **CONCLUSÕES:** A história de alergia ao látex e o número de cirurgias foram fatores de risco independentes para sensibilização ao látex.

Descritores: Mielomeningocele. Sensibilização ao látex. Marcadores imunológicos; Procedimentos cirúrgicos operatórios. Prevalência; avaliação de risco; Anestesia.

ABSTRACT

Soares ISC. *Latex sensitization in patients with myelomeningocele undergoing urological procedures: prevalence and associated factors* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

BACKGROUND: Latex allergy is an important public health issue, particularly in well defined groups who have contact with this potent allergen. This study estimated the prevalence and risk factors of latex sensitization in patients with myelomeningocele (MMC) undergoing urologic surgical procedures. **METHODS:** Patients with MMC that underwent at least one urologic surgery between 2009 and 2014 were interviewed and their medical records reviewed. A blood sample allowed the latex-specific IgE and its recombinant allergens by ImmunoCAP100 (kU_a/L -1) to be investigated. The association between exposure and outcome was assessed by Poisson regression logistics, Chi-square or Fisher's exact compared for categorical variables. Student's t test was used to compare continuous variables (level of significance at 5%). The prevalence ratio (PR) and 95% confidence interval were calculated. **RESULTS:** Two hundred and twelve patients were identified (51% male, 20.4 ± 6.4 years' age), 68 had undergone urological procedures and 51 consented to participate (87.9%). Twenty-nine patients were considered non-sensitized (latex-specific IgE :: 0,7 kU_a/L -:: 1) and 22 sensitized to latex with IgE > 0,7 kU_a/L. The latter group had a higher number of cirurgical procedures (11.6 ± 5.9 vs 7.2 ± 5.6) and 48.3% referred some previous allergy when compared to the non-sensitized group (27.6%). Latex sensitization was independently associated with allergy to latex products (p = 0.014) and with the number of previous surgeries (p = 0.032). Latex allergy had a prevalence ratio of 2.87 (95% CI: 1.24 to 6.65) adjusted to the number

of surgeries. Each surgical procedure, adjusted to allergy to latex products, increased in 4% the risk for latex sensitization (PR = 1.04; 95% CI: 1.00 to 1.09). **CONCLUSIONS:** The history of latex allergy and the number of surgeries were independent risk factors for sensitization to latex.

Descriptors: Myelomeningocele; Latex sensitization. Immunological markers. Surgical procedures, operative. Prevalence. Risk assessment. Anesthesia.

1 INTRODUÇÃO

O látex natural é um produto extraído da seringueira (*Hevea brasiliensis*) e tem como principal propriedade a elasticidade. Por este motivo, é utilizado há muito tempo, por muitas civilizações. O látex entra na composição de múltiplos materiais de uso médico tais como: luvas, cateteres, máscaras, drenos, sondas, garrotes; além de outros materiais comuns como: preservativos, bolas, balões de festa, toucas, brinquedos, chuchas, entre outros^{1,2}.

O processo da vulcanização, que une os polímeros de hidrocarbonetos da borracha por pontes sulfito, fez o látex entrar na era industrial^{1,2}. Como resultado, os produtos de látex fazem-se indispensáveis no uso diário em vários setores. Estima-se que ele está presente em mais de 40.000 produtos de uso médico corrente, sendo o principal deles as luvas. O contato com o látex faz-se diretamente por via cutânea, mucosa ou percutânea^{1,3}. As partículas de látex funcionam como um aerossol no ambiente hospitalar e são resultantes do pó lubrificante utilizado nas luvas (amido de milho) que, por ser bastante leve e absorver proteínas do látex, é um bom veículo para essa disseminação aérea. É desta forma, também, que permite seu contato com a mucosa respiratória das vias aéreas superiores e inferiores.

Atualmente, a alergia ao látex representa um capítulo importante e muito estudado no campo das doenças alérgicas^{4,5}. Estudos abordando a sensibilização e a alergia ao látex, em nosso meio, ainda são escassos e

estão mais relacionados à avaliação de profissionais de saúde. Neste grupo, porém, a sensibilização às frações recombinantes do látex não foram avaliadas^{6,7}.

Após os anos de 1980, a alergia ao látex passou a representar uma importante questão de saúde pública, particularmente em grupos bem identificados, que têm contato com este potente alérgeno, tanto a nível ocupacional como durante a realização de intervenções cirúrgicas ou no uso diário. O aumento da prevalência e da gravidade das reações alérgicas ao látex foi associado a vários fatores. Entre eles está o maior contato e a generalização do uso de luvas e outros produtos que contêm látex. Alterações no processo de fabricação para aumentar sua produção promoveram, também, alterações qualitativas nos produtos finais, aumentando o conteúdo proteico alergênico⁸.

Historicamente, a alergia ao látex nasceu na Europa e os dois primeiros casos foram publicados na Alemanha em 1927. O primeiro descrito por Stern⁹ e o segundo por Grimm¹⁰. Em nossa instituição, o primeiro caso documentado data de 1999, sendo uma criança com MMC, durante o sétimo procedimento cirúrgico¹¹. Já quanto à hipersensibilidade imediata, a primeira descrição foi realizada em 1979, por Nutter¹², que descreveu o caso de uma dona de casa que apresentava episódios repetidos de urticária de contato, poucos minutos após o uso de luvas de borracha.

Desde então, vários trabalhos têm sido publicados sobre reações alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE), reportando quadros de urticária e/ou angioedema, rinite, conjuntivite, asma e anafilaxia. A maior parte das reações é de curta duração, mas situações graves com

envolvimento sistêmico e potencialmente fatais podem ocorrer, principalmente, no decorrer de procedimentos cirúrgicos ou na realização de procedimentos onde há exposição das mucosas a produtos com látex como: colocação de cateteres, exames ginecológicos e tratamentos dentários. Existem casos descritos de anafilaxia com a utilização de preservativos, na presença de balões de festa, brinquedos de borracha e muitos outros produtos contendo látex. Muitos dos indivíduos sensibilizados não apresentam quaisquer sintomas, apesar da diversidade que pode ocorrer e, por isso, é muito importante fazer distinção entre sensibilização assintomática e a alergia ao látex, com manifestações clínicas associadas¹³.

O primeiro caso de anafilaxia intraoperatória pelo látex foi descrito em 1984 por Turjanmaa e, em 1987, foi publicado o primeiro estudo sobre prevalência desta sensibilização em indivíduos da área da saúde. Este estudo mostrou uma taxa de sensibilização de 2,9% para este grupo de profissionais e, particularmente em indivíduos que trabalhavam no centro cirúrgico, esta era de 6,2%. Este mesmo estudo relacionou, pela primeira vez, a atopia à alergia ao látex, pois a mesma foi observada em 67% dos indivíduos do grupo^{8,14}. O principal grupo de risco para sensibilização ao látex são os pacientes com mielomeningocele (MMC)^{1,15}.

Recentemente, medidas preventivas foram instituídas em vários países, visando os grupos de risco mais afetados, permitindo decréscimo na incidência desta condição. Com a introdução do uso de luvas sem talco e com menor conteúdo alergênico no meio hospitalar, houve redução significativa na incidência do número de casos observados em profissionais de saúde¹⁶. Em indivíduos portadores de MMC, a implementação de medida

preventiva evitando o uso de látex desde o nascimento tem apresentado excelentes resultados, impedindo o aparecimento de sensibilização a este potente alérgeno^{17,18}.

A exposição ao látex pode ocorrer por meio de contato direto, como por exemplo: mucosas de vias aéreas, trato digestivo e geniturinário, pele, ou por partículas em suspensão no ar como aerossóis, o que ocorre no centro cirúrgico e enfermarias. Estas partículas provêm do talco lubrificante utilizado nas luvas, as quais representam o veículo de disseminação do látex no ar, levando-as ao contato com mucosas de vias aéreas¹⁹.

O nível de exposição necessária para produzir sensibilização não é conhecida, mas acredita-se que concentração superior a 0,6 ng/m³ de partículas no ar pode ser considerada como fator de risco para desencadear sintomatologia em indivíduos sensibilizados⁸.

1.1 Manifestações Clínicas de Alergia ao Látex

As manifestações clínicas decorrentes da exposição ao látex dependem de fatores individuais como: via de contato, frequência e intensidade, assim como do tempo de exposição, e são consideradas bem heterogêneas (Quadro 1). O aparecimento das manifestações está relacionado à proteína natural do látex ou à presença de aditivos químicos (antioxidantes e estabilizadores) utilizados no processo de industrialização dos produtos que os contêm. Esta proteína natural do látex desencadeia as reações de hipersensibilidade tipo I. Os agentes químicos utilizados na manufatura de látex desencadeiam as reações do tipo IV^{1,20}.

As reações alérgicas ao látex estão divididas segundo à imunologia em reações de hipersensibilidade tipo I e IV (as do tipo II e III não existem para o látex).

Quadro 1 - Intensidade das reações alérgicas

Mecanismo envolvido	Manifestação clínica	Sinais e sintomas	Causa	Tratamento
Inespecífico	Dermatite de contato não alérgica	Descamação e ressecamento da pele	Irritação direta da pele por luvas, talco ou sabão	Evitar os irritantes e usar produtos alternativos
Reação de hipersensibilidade tipo IV	Dermatite de contato alérgica	Descamação, prurido, pápulas e fissuras na pele	Aditivos químicos usados na manufatura de produtos de borracha	Identificação do sensibilizante e uso de produtos alternativos
Reação de hipersensibilidade tipo I localizada	Urticária de contato	Lesões pruriginosas, eritematoedematosas na área do contato	Proteínas sensibilizantes encontradas no látex	Usar produtos que não contenham látex
Reação de hipersensibilidade tipo I generalizada	Asma Rinite Conjuntivite Anafilaxia	Sintomas de vias aéreas superiores e inferiores, oculares, cutâneos e generalizados	Proteínas sensibilizantes encontradas no látex	Anti-histamínicos, corticoides, adrenalina e protocolo para anafilaxia

1.2 Manifestações Cutâneas

a. Dermatite de contato não alérgica: normalmente desencadeada por estímulos irritantes consecutivos, como lavagem frequente das mãos. Pode ser potencializada por produtos com pH alcalino. Estas lesões podem ser agudas ou crônicas e não têm base imunológica, podendo representar um fator de risco para sensibilização ao látex¹.

b. Dermatite de contato alérgica: desencadeada por uma reação de hipersensibilidade tipo IV. É mediada por linfócitos e decorre da sensibilização pela pele. As reações clínicas podem caracterizar se desde eritemas e eczemas até ulcerações com necrose. Ocorrem geralmente nas mãos e nos pés e em indivíduos sensibilizados aparece entre quatro e seis

horas após exposição, com pico de 24 a 48 horas. Os alérgenos mais comuns para este tipo de dermatite são: os aditivos aceleradores da borracha representados pelas tiurans, carbamatos e benzotiazóis^{1,8}.

c. Reação de hipersensibilidade ao látex tipo I: também denominada reação anafilática IgE mediada ou reação anafilática, aparece quando um antígeno induz a produção de anticorpo de imunoglobulina classe E. Apresenta-se de duas formas diferentes: a localizada (urticária de contato), e a generalizada (angioedema, rinite, conjuntivite, asma e anafilaxia). A reexposição ao antígeno desencadeia uma cascata de eventos, incluindo a liberação de histamina, ácido araquidônico, leucotrienos e prostaglandinas. As reações usualmente iniciam se minutos após a exposição e os sintomas podem variar desde urticária de contato até anafilaxia^{8,15}.

1.3 Alérgenos do Látex

O látex é composto por inúmeras substâncias, tais como: açúcares, proteínas, glicoesteroides e a unidade funcional da borracha, a *cis-1,4-poliisoprene*. O seu conteúdo proteico varia de 1% a 2% do seu conteúdo total, e foram identificados mais de 240 polipeptídeos no látex natural, com pesos moleculares entre 4 kDa a 200 kDa. Em média, 25% destes peptídeos apresentam capacidade de induzir a produção de IgE específica e, portanto, são alergênicos^{1,21}.

Durante a manufatura do látex, utiliza-se a amônia como conservante, a qual reduz o conteúdo proteico do látex por hidrólise e precipitação de

proteínas, podendo desencadear o aparecimento de novos peptídeos com capacidade alergênica. Outros produtos químicos são adicionados ao látex natural, antes, durante e após seu processamento, tais como: emulsionantes, estabilizantes, antioxidantes e aceleradores, tendo como produto final a borracha seca ou o concentrado de látex líquido^{22,23}.

Luvas, preservativos, balões de festa, cateteres e uma infinidade de produtos são manufaturados com concentrado de látex, o qual contém cerca de 1% de proteínas e, após a fabricação, uma pequena parte permanece no produto final. As reações mediadas por IgE são desencadeadas por estas pequenas frações de proteínas existentes nos produtos^{22,23}. Alguns produtos como mangueiras, pneus, tubos, componentes automotivos, calçados e adesivos naturalmente não desencadeiam reações mediadas por IgE, pois são manufaturados com a borracha seca que contém menor teor de proteínas, apresentando desta forma, atividade imunogênica muito menor. Estes produtos são obtidos após um processo de vulcanização da borracha, o qual desnatura as proteínas e, conseqüentemente, o teor de proteínas imunogênicas é menor^{22,23}.

Por pertencer ao reino vegetal, os alérgenos do látex são divididos com base em sua função biológica, de acordo com o Comitê Internacional de Nomenclatura de Alérgenos da *International Union of Immunological Societies* (IUIS) e são representados por 14 alérgenos identificados e caracterizados, denominados de Hevb1 a Hevb14²⁴ (Quadro 2).

Quadro 2 - Características dos principais alérgenos do látex

Antígenos do Látex	Descrição
Hev b1 e b3 ^{22,23,25}	Principais alérgenos na MMC
Hev b5 e b6 ^{22,23,25}	Principais alérgenos em profissionais de saúde
Hev b2, b4, b7 e b13,14 ^{1,23,26,27}	Alérgenos secundários, mas relevantes em profissionais de saúde
Hev b6.01, b ¹	Reações cruzadas com frutas
Hev b8, b11 e b12 ^{1,23}	Panalérgenos sem reação cruzada com frutas
Hev b9 ,b10 ^{1,23}	Sem representatividade clínica

Hev b: *Hevea brasiliensis*

Os alérgenos principais na sensibilização dos pacientes com MMC são o Hevb1 (presente em 70% a 100% destes pacientes) e Hevb3 (presente em 50% a 85% destes pacientes)^{1,25}. O Hevb7 também é um alérgeno relevante nestes pacientes, mas tem maior relevância em profissionais de saúde^{26,27}. Diferenças no perfil de sensibilização têm sido descritas entre pacientes com intervenções cirúrgicas de repetição e profissionais de saúde, mas, ainda, não está bem determinada a razão exata para esta diferença.

1.4 Prevalência e Grupos de Risco

Estima-se que a prevalência da sensibilização ao látex na população em geral seja inferior a 1%²⁸. Entretanto, em grupos denominados de risco pode ser muito elevada (Tabela 1)^{5,14,29}. Crianças com MMC representam o principal grupo de risco para sensibilização ao látex. Existem outras malformações congênitas, como as urológicas e gastrintestinais, onde os pacientes são submetidos a múltiplas e precoces intervenções cirúrgicas, que também podem representar grupo de risco³⁰.

Tabela 1 - Prevalência de sensibilização ao látex em grupos de risco

População	Prevalência (%)	Indivíduos estudados (n)
Crianças com espinha bífida (MMC)	39,49	385
Crianças com malformações urológicas e gastrointestinais	26,73	171
Operários de fábricas de luvas	11	81
Profissionais de saúde hospitalar	8,71	929

Fonte: Adaptado de Gaspar *et al.*¹.

1.5 Pacientes Portadores de Mielomeningocele

A mielomeningocele é a mais frequente malformação decorrente do defeito de fechamento do tubo neural. A incidência global varia de 0,1 a 10 casos para cada mil nascidos vivos e tem associação com regiões de baixo desenvolvimento socioeconômico, como demonstrado pelo mapa de defeitos congênitos publicado pela Organização Mundial da Saúde³¹, em 2003. O Brasil foi referido por esse estudo como sendo o quarto país com maior incidência de MMC entre os 41 países estudados, com taxa de 1,139 a cada mil nascidos vivos.

Indivíduos com MMC representam o principal grupo de risco para sensibilização ao látex, com prevalências que variam entre 4,3% a 73%^{5,32-34}. Esta diferença de porcentagem parece estar relacionada à metodologia de cada estudo e as prevalências elevadas verificadas parecem estar relacionadas predominantemente ao contato precoce e frequente com produtos contendo látex. A exposição inicia-se, na maioria dos casos, nos primeiros dias de vida com o fechamento da MMC e continua com várias intervenções cirúrgicas e procedimentos médicos invasivos no decorrer da vida³³.

Observa-se que os pacientes com MMC têm maior tendência a se sensibilizar com os alérgenos Hevb1 e Hevb3, presentes na face externa das luvas de látex que são utilizadas nos procedimentos cirúrgicos a que são submetidos muito precocemente, desde o nascimento. Na literatura, existem estudos demonstrando que os alérgenos importantes para pacientes com MMC são Hevb1, 3 e 7^{1,35,36}.

A probabilidade aumentada de sensibilização ao látex em pacientes com distúrbios neurológicos, como é o caso da MMC, pode ser explicada por uma relação entre o sistema imunológico e nervoso³⁷. Do ponto de vista genético, parece haver uma associação do antígeno leucocitário humano HLA DRB1 0701 (DR7) com a resposta para produção de IgE específica para Hevb1³⁸⁻⁴⁰. Entretanto, não há confirmação da existência de um condicionante genético para o desenvolvimento de alergia ao látex em crianças com MMC.

Muitos autores têm procurado identificar fatores de risco para alergia ao látex nestes pacientes. O número elevado de cirurgias, habitualmente mais de oito procedimentos cirúrgicos, atualmente, é considerado o principal fator de risco^{41,42}.

Existem outros fatores, tais como: existência de derivação ventrículo-peritoneal (DVP)⁴², atopia^{41,42} e valor mais elevado de IgE específica e de IgE total^{32,41,42} que, também, podem estar relacionados à alergia ao látex, com menor evidência. É controverso se a existência de derivação ventrículo-peritoneal constitui por si só um fator de risco, ou se este risco está relacionado com o número mais elevado de cirurgias a que estes pacientes são submetidos. Niggemann *et al.*⁴³ publicaram um caso onde documentam a

produção local de IgE específica para o látex no líquido cefalorraquidiano de uma criança com derivação ventrículo-peritoneal, sugerindo a hipótese do contato meníngeo precoce com as luvas de látex aumentar o risco de alergia.

Pires *et al.*³³ encontraram prevalência de sensibilização ao látex de 30% em 57 crianças portadoras de MMC. Com a utilização de um modelo de regressão múltipla, encontraram como fatores de risco independentes: o número elevado de intervenções cirúrgicas (\geq quatro cirurgias) e os níveis séricos mais elevados de IgE total, com um risco relativo de 26,3 e 8,6, respectivamente. Um fator de risco importante para sensibilização ao látex é a presença de MMC, associado a atopia e ao número de cirurgias, assim como, precocidade do contato quando se comparam recém-nascidos e pacientes com semanas ou meses, como foi demonstrado por Hochleitner *et al.*⁴⁴.

Mazón *et al.*⁴¹ demonstraram que o tipo de intervenção era tão importante quanto o número de cirurgias para o desenvolvimento de sensibilização ao látex em crianças com MMC. Cita-se também a hidrocefalia com DVP como fator de risco importante, uma vez que a exposição intratecal precoce ao látex e o elevado número de cirurgias relacionadas à DVP são possíveis mecanismos para o desenvolvimento de sensibilização ao látex. Existe a hipótese de que o contato meníngeo com luvas de látex seja responsável por esta elevada sensibilização. Este fato está descrito na publicação de um caso clínico de uma criança com DVP onde IgE específica para látex foi detectada no fluido cerebrospinal⁴⁵.

A anafilaxia perioperatória relacionada ao látex é muito alta em pacientes com MMC. Estudos relacionados à população geral apontam o

látex como segundo agente responsável por anafilaxia intraoperatória, superado apenas pelos bloqueadores neuromusculares, mas em pacientes com MMC o látex é o principal agente⁴⁶⁻⁴⁹.

Na Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD), São Paulo, Brasil, já existe um protocolo para realização de procedimentos cirúrgicos em pacientes com MMC, o qual recomenda cirurgias e procedimentos em ambientes isentos de látex, evitando, assim, a ocorrência de anafilaxia intraoperatória⁵⁰.

Em um estudo nacional realizado em 187 pacientes por Fernandes et al foi demonstrada a prevalência de sensibilização ao látex em 29,5% dos portadores de MMC⁷. A idade média dos pacientes foi de sete anos e três meses (variando de seis meses a 35 anos) e a sensibilização ao látex aumentou de acordo com a idade. Nesse estudo, observou-se que quanto maior a idade, maior a sensibilização ao látex e as manifestações clínicas de alergia.

Para se fazer o diagnóstico de alergia ao látex, o paciente deve ser submetido a um questionário bem detalhado, porque pequenos detalhes podem nos levar a suspeita¹⁵. Existe uma recomendação da *Food and Drug Administration* (FDA) para que todos os pacientes sejam questionados sobre alergias ao látex, principalmente, os portadores de MMC e os demais pertencentes a outros grupos de risco; além disso, alguns autores orientam o uso de ambiente desprovido de látex para casos confirmados ou suspeitos^{7,37}.

1.6 Crianças com Outras Malformações Submetidas a Múltiplas Cirurgias

Crianças com outras malformações congênitas submetidas a múltiplas intervenções cirúrgicas também podem representar um grupo de risco importante para sensibilização ao látex. Existem poucos estudos de prevalência neste grupo de risco, mas alguns autores referem prevalências altas, entre 20% e 55%^{30,51}.

Degenhardt *et al.*⁵¹ encontraram prevalência de sensibilização ao látex de 31,4% e de alergia de 12,8% em crianças com malformações urológicas (n = 70) e gastrintestinais (n = 16) submetidas a pelo menos uma cirurgia. Identificaram como fatores de risco o número elevado de cirurgias (maior que oito) e valores aumentados de IgE específica para o látex⁵¹.

1.7 Indivíduos com Exposição Ocupacional ao Látex

Indivíduos que convivem com exposição ocupacional ao látex, usam luvas de rotina ou têm contato contínuo com qualquer material contendo látex são fortes candidatos a risco de sensibilização. Outro grupo de risco é representado por profissionais na área da saúde que utilizam produtos com látex, sendo a maior sensibilização relacionada aos alérgenos Hev b5 e 6.02^{27,35,50}. As taxas de prevalência de sensibilização ao látex em profissionais de saúde variam entre 3% e 17 % conforme relatos epidemiológicos em diversos países^{13,14,29,52}. Em ambientes hospitalares onde se trocam as luvas com muita frequência (centro cirúrgico, unidade de terapia intensiva, centro obstétrico, endoscopia e laboratório), as prevalências de sensibilização são mais elevadas.

Em 1987, Turjanmaa¹⁴ realizou estudo epidemiológico pioneiro em várias unidades de saúde e verificou que 7,4% dos médicos e 5,6% dos enfermeiros que trabalhavam no centro cirúrgico estavam sensibilizados ao látex. O amido aplicado à superfície das luvas como lubrificante facilita a difusão dos alérgenos, sendo que o seu aumento no interior das luvas aumenta a quantidade de partículas em suspensão no ar ambiente. Alguns autores têm procurado avaliar a relação entre a concentração dos alérgenos do látex no ar ambiente e o aparecimento dos sintomas, nomeadamente respiratórios e oculares. Baur *et al.*⁵³ identificaram como fator de risco para aparecimento de sintomas nos trabalhadores em saúde e sensibilizados ao látex a exposição a uma concentração igual ou superior a 0,6 ng/m³ de partículas de látex no ar ambiente. As concentrações mais elevadas foram encontradas em áreas hospitalares onde eram utilizadas luvas com pó lubrificante e os sistemas de ventilação não eram eficazes.

Operários da indústria de látex, trabalhadores de plantações da árvore da borracha e responsáveis pela colheita da seiva encontram-se, também, particularmente em risco de sensibilização pelo contato frequente com o produto. A prevalência de sensibilização neste grupo varia entre 6 e 11%⁵⁴.

1.8 Indivíduos Atópicos

Vários autores têm referido a atopia como um fator de risco para a sensibilização ao látex, particularmente em indivíduos com eczema das mãos^{13,14}. Por outro lado, em indivíduos com MMC ou outras malformações congênitas, esta característica nem sempre é um fator de risco independente, embora tradicionalmente assim seja considerado.

1.9 Defeito de Fechamento do Tubo Neural (DFTN)

Há três tipos de malformações englobadas na espinha bífida: espinha bífida oculta, meningocele e mielomeningocele (Figura 1). Os termos disrafismo espinhal, mielodisplasia e espinha bífida são considerados sinônimos. A forma oculta, prevalente em aproximadamente 12% da população, pode ser assintomática, sendo objeto, muitas vezes, de achados radiológicos incidentais⁵⁵. No caso da meningocele, as meninges estão expostas, necessitando de intervenção cirúrgica nos primeiros dias após o nascimento. Neste caso, a medula espinhal ainda está preservada. A MMC é a forma mais grave de espinha bífida, na qual uma porção na própria medula espinhal se exterioriza, com exposição dos tecidos nervosos. Os termos espinha bífida e MMC geralmente são utilizados como sinônimos, no entanto o portador de espinha bífida, não necessariamente, apresenta mielomeningocele.

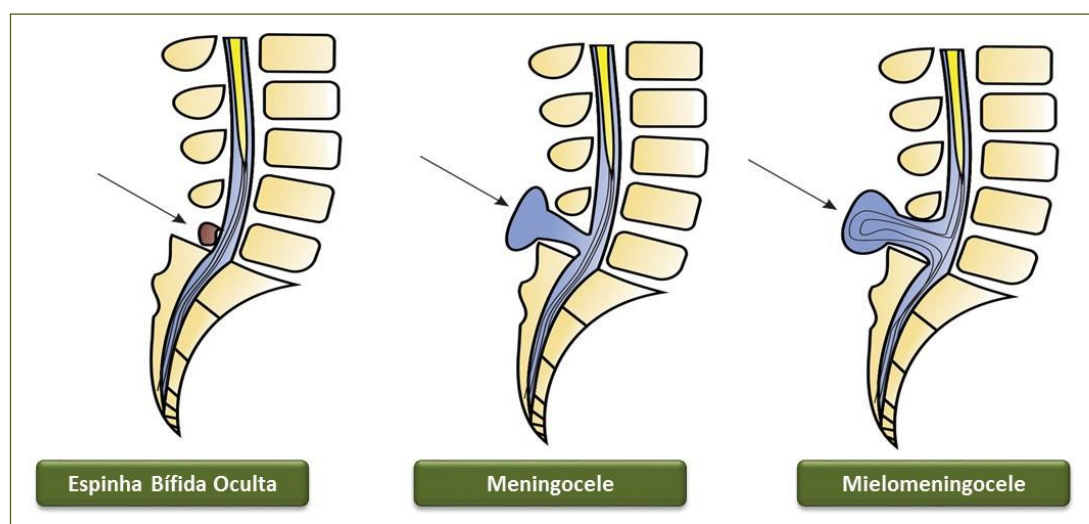


Figura 1 - Representação esquemática da espinha bífida

A MMC é a alteração mais frequente, correspondendo a 85% dos casos de DFTN⁵⁰. A MMC tem alta incidência no mundo e afeta cerca de 1,9 por 10.000 nascidos vivos no Brasil e 0,5 a 1,0 por 10.000 nos Estados Unidos^{56,57}. Estabelecida entre a terceira e a quinta semana de vida intrauterina, muitas vezes só é diagnosticada ao nascimento.

Provavelmente sua etiologia é multifatorial, mas ainda não é completamente elucidada. Ocorre com maior frequência em etnias de pele branca e no sexo feminino. A dieta pobre em ácido fólico durante a gestação e a ingestão de seus antagonistas, como os anticonvulsivantes, podem ser desencadeantes da afecção⁵⁰.

A criança com MMC apresenta comprometimento primário funcional de vários órgãos e sistemas ao nascimento dependente do nível da lesão medular. 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 neurológicas. As alterações urológicas como a incontinência urinária, malformações renais e infecção urinária também podem estar associadas. As malformações ortopédicas mais frequentes são: deformidades do pé, tornozelo, quadril, joelho e tronco⁵⁰.

Interessante notar que, uma vez diagnosticados, os DFTN podem ser cirurgicamente corrigidos durante a gestação, por meio de cirurgia intrauterina⁴⁴. Esta técnica foi universalmente aceita em 2011, quando foi publicado um trabalho comparando a cirurgia ante e pós-natal, a qual demonstrou benefícios no prognóstico do grupo tratado cirurgicamente antes

do nascimento⁵⁸. Existe forte evidência de que a correção da MMC antes do nascimento melhora o desenvolvimento neurológico e psicomotor da criança, reduz a necessidade de derivação ventrículo-peritoneal, assim como, a incidência de herniação cerebelar, além de quase dobrar a chance de deambulação destes pacientes⁵⁸.

1.10 Imunoglobulina E Sérica Específica

Os anticorpos IgE encontram-se em baixa concentração no soro e são produzidos pelos linfócitos B. Sua produção é estimulada em resposta a antígenos parasitas e a alérgenos ambientais (pólenes, ácaros, alimentos, pelos ou escamas de animais, medicamentos e látex), como parte do padrão de resposta dos linfócitos T(Th2). Os anticorpos IgE reconhecem o antígeno nas reações de hipersensibilidade imediata ou tipo I. A natureza química e as características do antígeno promovem sua alergenicidade^{59,60}.

Os alérgenos são capturados pelas células dendríticas do epitélio e, após o contato com as mesmas, são processados e apresentados às células T nos linfonodos. Na sequência, as células T diferenciam-se em um subtipo Th2 que produz IL-4 e IL-13. Estas estimulam a produção de IgE pelas células B. A seguir, as IgEs produzidas ligam-se à superfície dos mastócitos e basófilos através de receptores de alta afinidade. A ativação de mastócitos e basófilos é realizada pela ligação destas IgEs diretamente ao alérgeno⁶⁰.

Após a ativação, mastócitos e basófilos produzem e liberam três importantes classes 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).

Potente ativadora de eosinófilos, a IL-5 atua no recrutamento destas células para os sítios inflamatórios na fase tardia da reação. Cada mediador liberado tem grande importância nas reações de hipersensibilidade imediata, desencadeando alterações de permeabilidade vascular, broncoconstrição, hipermotilidade intestinal e remodelamento dos tecidos⁶⁰.

A dosagem de IgE sérica específica é utilizada no diagnóstico das reações de hipersensibilidade imediata. A sua especificidade depende da população considerada e a sensibilidade destes testes laboratoriais para diagnóstico de alergia ao látex é de 73% a 79%. Particularmente em pacientes sensibilizados a pólenes, que têm reatividade cruzada com látex, deve haver uma diminuição da especificidade do teste¹⁵.

Ott *et al.*⁶¹ demonstraram os valores de sensibilidade e especificidade em um estudo comparativo com duas técnicas laboratoriais padronizadas para dosagem de IgE sérica específica para látex e seus alérgenos. O estudo comparou as dosagens de IgE séricas para látex, Hevb1, 3, 5, 6.02, 8, 9, 10 e 11, com métodos ImmunoCAP[®] e Microarray em 52 pacientes com história de sintomas imediatos na exposição ao látex e o teste cutâneo de leitura imediata para o látex positivo. Nesse estudo, comprovaram que o ImmunoCAP[®] apresenta melhores valores de sensibilidade (98%) e especificidade (100%) na detecção da IgE específica para látex quando comparada à análise isolada de IgE específica realizada para detecção de cada um dos oito alérgenos do látex avaliados pela mesma técnica. Eles

também demonstraram sensibilidade de 81% e especificidade de 83%, referentes à combinação de todas as dosagens para os alérgenos do látex no método Microarray. O uso do método ImmunoCAP[®] apresentou melhores resultados de sensibilidade e especificidade e está melhor indicado para detecção de pacientes alérgicos ao látex. Este método foi escolhido para uso no presente estudo.

2 OBJETIVOS

a) Identificar os fatores de risco associados à sensibilização ao látex em pacientes com MMC atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e estimar a sua prevalência.

b) Verificar a especificidade e sensibilidade do ImmunoCAp 100 Phadia a antígenos do látex em pacientes com MMC na amostra.

c) Observar a prevalência da síndrome látex-fruta nesta população.

3 MÉTODOS

3.1 Financiamento do Estudo e Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob protocolo nº 0767/08 em 20 de março de 2013 (Anexo A). O estudo recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), número 2013/18906-6 - Projeto de Pesquisa Regular (Anexo A).

3.2 Casuística e Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal e descritivo envolvendo pacientes portadores de MMC em acompanhamento no Ambulatório de Urologia do HC-FMUSP.

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, portadores de MMC, que foram submetidos a pelo menos um procedimento cirúrgico urológico, no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2014. Os objetivos do estudo e os procedimentos envolvidos foram detalhadamente explicados aos participantes e aos seus responsáveis. Todos os pacientes ou os seus responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.4 Procedimentos

A coleta de dados foi precedida por uma entrevista estruturada realizada em ambiente privado. Cada paciente foi entrevistado individualmente ou na presença dos pais, no caso de menores de idade. As entrevistas foram conduzidas pela mesma pesquisadora (ISCS). A duração média da entrevista foi 20 minutos.

Os dados foram coletados em fichas e posteriormente transferidos para um banco de dados eletrônico. Após a localização do indivíduo e o consentimento para participação no estudo, houve esclarecimentos quanto ao protocolo de pesquisa e da necessidade de coleta de sangue venoso periférico para realização dos testes.

Ao comparecerem à instituição para coleta de sangue, todos foram devidamente atendidos e os pais ou os pacientes acima de 18 anos assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido. Após esta etapa, no mesmo dia, respondiam um questionário específico para este tipo de alergia (Anexo C) e, ao término das respostas, ocorria a coleta da amostra de sangue.

Além do questionário, todos os prontuários foram cuidadosamente avaliados pelo investigador, a fim de confirmar e esclarecer todas as respostas do questionário e, eventualmente, acrescentar alguma informação que tenha sido omitida ou esquecida. Nos prontuários, foram confirmadas as informações obtidas por meio dos questionários, entre elas: gênero, cor da pele, diagnóstico prévio de asma, número de procedimentos cirúrgicos, doença autoimune, exposição ocupacional ao látex, diagnóstico de alteração do tubo neural,

cateterismo urinário, alergia alimentar, história de alergia a produtos que contêm látex e anafilaxia. Foram também avaliados cuidadosamente a descrição dos procedimentos cirúrgicos e anestésicos e de ocorrência de anafilaxia. Todos os itens avaliados foram considerados possíveis fatores associados ao desencadeamento de sensibilização e alergia ao látex. O questionário utilizado foi elaborado para sistematizar a coleta de informações dos prontuários, e por meio de entrevistas dos pacientes ou seus responsáveis.

3.5 Coleta de Sangue Periférico

A coleta de sangue venoso foi realizada com cateter periférico 21 G com luvas e garrote livres de látex. O material foi coletado em tubos heparinizados e permaneceu em repouso por seis horas, sendo centrifugados a seguir. O soro resultante da amostra foi armazenado em tubos na quantidade de 1,5 mL cada e congelado a -20 °C.

3.6 Armazenamento e Análise das Amostras

Todas as amostras (n = 51 pacientes) foram descongeladas e analisadas através do método ImmunoCAP® 100 Phadia (Suécia), o qual utiliza um sistema automatizado para IgE sérica específica para alérgenos do látex. As amostras foram analisadas no Laboratório da Imunologia (LIM - 60) na FMUSP.

O princípio da técnica consiste em acoplar o alérgeno de interesse covalentemente ao Immuno CAP® e reagir com a IgE específica da amostra

de soro do paciente. Após lavagem das imunoglobulinas que não se ligarem ao alérgeno, adicionam-se anticorpos contra IgE, marcados enzimaticamente, para a formação de complexos antígeno-anticorpo. Após a incubação, a anti-IgE marcada com a enzima que não se ligar é lavada, procedendo-se à incubação do complexo ligado com o substrato. Após a interrupção da reação, mede-se a fluorescência do eluído. Quanto mais alto o valor da resposta, maior a presença de IgE específica na amostra. Os resultados são expressos em kU_a/L , que são unidades específicas Unicap[®], onde o “a” representa os anticorpos alérgenos específicos. De acordo com o valor encontrado, o resultado é quantificado em classes que variam de 0 a 6 (Quadro 3).

Quadro 3 - Definição das classes para determinação de IgE sérica específica

Classe	Faixa (kU_a/L)	Resultado
0	0 - 0,35	Indetectável
1	0,35 - 0,7	Fraco
2	>0,7 - 3,5*	Moderado
3	3,5 - 17,5	Forte
4	17,5 - 50,0	Muito forte
5	50,0 - 100,0	Muito forte
6	> 100,0	Muito forte

valores acima de 0,7 (kU_a/L) foram considerados sensibilizados

O método ImmunoCAP[®] foi utilizado para dosagem de IgE sérica específica para o látex, e seus recombinantes rHevb1, 3, 5, 6.01, 8, 9 e 11 conforme denominadas abaixo (a dosagem das imunoglobulinas foi realizada somente para os sete marcadores disponíveis no mercado).

IgE específica para:

- Látex K82
 - rHevb1 (K215)
 - rHevb3 (K217)
 - rHevb5 (K218)
 - rHevb6.01 (K21)
 - rHevb8 (K221)
 - rHevb9 (K222)
 - rHevb11 (K224)

Esta metodologia tem a capacidade de detectar IgEs séricas específicas com valores $\geq 0,10 \text{ kU}_a/\text{L}$. No estudo atual, para classificação dos grupos citados anteriormente, foram considerados sensibilizados os pacientes com IgE sérica específica para o látex $> 0,7 \text{ kU}_a/\text{L}$.

Após a realização dos exames, os pacientes foram alocados em dois grupos: com valores entre zero até $0,7 \text{ kU}_a/\text{L}$ (classificação 0 e 1) foram considerados não sensibilizados; e os valores acima de $0,7 \text{ kU}_a/\text{L}$ (classificação de 2 a 6) foram considerados sensibilizados. O valor de corte foi estabelecido de acordo com a tabela de referência acima, determinada pelo fabricante e pela literatura⁶²⁻⁶⁴.

Os possíveis fatores associados à sensibilização ao látex foram encontrados através do questionário específico (Anexo C).

3.7 Análise Estatística

Os dados foram inseridos no programa Excel e analisados pelo pacote estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. Em relação às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Foi calculada a prevalência de sensibilização ao látex em pacientes com MMC (mielomeningocele) e seu respectivo intervalo com 95% de confiança (IC 95%).

Em seguida, foi realizada análise, para identificar os fatores associados à sensibilização ao látex em pacientes com MMC.

Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para potenciais variáveis de confusão, normalmente são usados modelos de regressão logística que produzem estimativas de *odds ratio* (OR). Porém, quando o risco é alto, o OR não é uma boa aproximação da RP, sendo, nesses casos, inadequado o seu uso⁶⁵⁻⁶⁷. Considerando a elevada prevalência encontrada nos dados avaliados para o desfecho deste estudo, estimaram-se as RPs e seus respectivos IC 95% pela análise bivariada sobre a relação entre as diversas variáveis e o desfecho. O modelo empregado nessa etapa foi o modelo de regressão de Poisson com variância robusta.

As variáveis que, à análise bivariada, apresentaram valor de p inferior a 0,20 foram selecionadas para análise múltipla, utilizando o modelo de

regressão múltipla. O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de p à análise bivariada e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de p inferior a 0,20, permanecendo no modelo final apenas as variáveis com nível descritivo inferior a 0,05 ($p < 0,05$). Finalmente foram estimadas as RPs para cada uma das variáveis do modelo final, com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

O teste t-Student foi utilizado para comparar as variáveis numéricas em relação à sensibilidade ao látex. O teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher (quando necessário) foi utilizado para comparar as variáveis categóricas quanto à sensibilidade ao látex. Foi realizada, também, uma análise através da curva ROC para obter as medidas que melhor caracterizam a sensibilidade ao látex.

O nível de significância adotado para o estudo foi de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Amostra do Estudo

Foram identificados 212 portadores de MMC, como possíveis candidatos ao estudo, durante o período de janeiro de 2009 a janeiro de 2014. Entre eles, apenas 68 haviam sido submetidos a procedimento urológico no período, sendo considerados elegíveis. Estes foram os candidatos a participar do estudo. Foi tentado contato com todos eles, por meio de carta ou por telefonema. Oito pacientes não foram encontrados e dois haviam falecido. Entre os 58 pacientes convidados, apenas sete não concordaram em participar, perfazendo um total de 51 participantes da pesquisa, com taxa de aceitação de 87,9% (Figura 2).

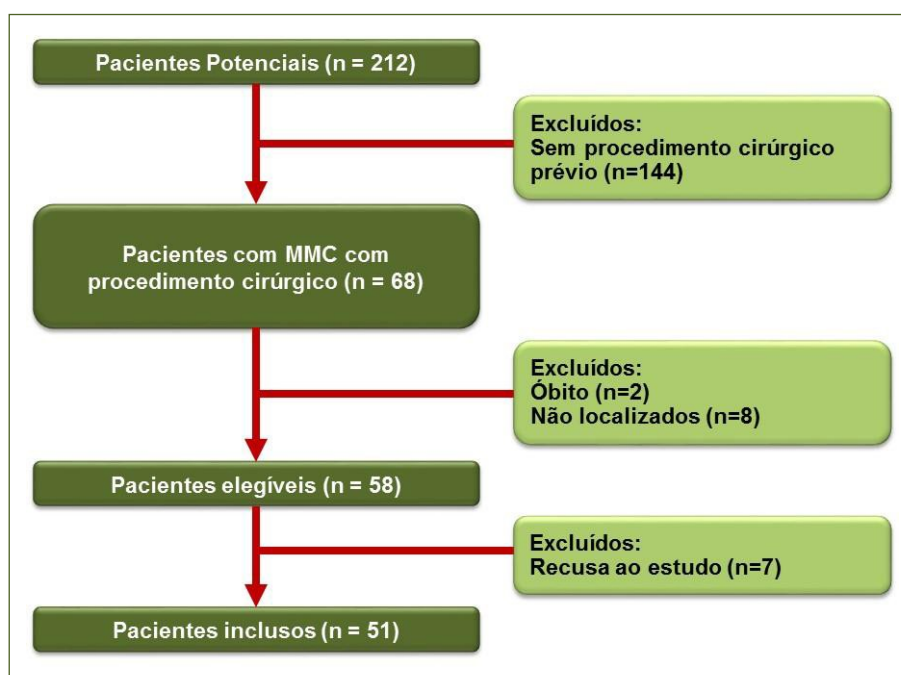


Figura 2 - Fluxograma de pacientes do estudo

Vinte e nove pacientes apresentaram $K82 \leq 0,7$ kU_a/L e foram incluídos no grupo não-sensibilizado e vinte e dois pacientes apresentaram $K82 > 0,7$ kU_a/L e foram incluídos no grupo sensibilizado.

4.2 Avaliação Sociodemográfica e Cirúrgica

Os resultados sociodemográficos e cirúrgicos dos pacientes incluídos no estudo encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com mielomeningocele, sensibilizados ou não sensibilizados ao látex, segundo características sociodemográficas e cirúrgicas

Variáveis	Não sensibilizado N (%)	Sensibilizado N (%)	Total N (%)	p-valor
Sexo				
Masculino	16 (55,2)	10 (45,5)	26 (51)	0,686*
Feminino	13 (44,8)	12 (54,5)	25 (49)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Idade				
Média			20,39	0,918 [#]
(Desvio padrão)	20,31 (5,87)	20,5 (7,21)	(6,41)	
Mediana				
(Mínimo - Máximo)	19 (11-35)	19,5 (10-40)	19 (10-40)	
Total	29	22	51	
Cor da pele (agrupada)				
Branca	21 (72,4)	16 (72,7)	37 (72,5)	1,000*
Não branca	8 (27,6)	6 (27,3)	14 (27,5)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Tipo de cirurgia				
Neurológica, ortopédica				0,117**
e urológica	22 (75,9)	21 (95,5)	43 (84,3)	
Neurológica e urológica	7 (24,1)	1 (4,5)	8 (15,7)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Número de cirurgia				
Média				0,010 [#]
(Desvio padrão)	7,24 (5,64)	11,59 (5,89)	9,12 (6,09)	
Mediana				
(Mínimo - Máximo)	6 (2-30)	10 (4-26)	8 (2-30)	
Total	29	22	51	OR = 15,2%

*Teste Qui-quadrado; **Teste Exato de Fisher; #Teste t-Student.

OR (Odds ratio) = chance de exposição entre os casos (sensibilizados) em relação à chance de exposição entre os controles (não sensibilizados).

Dentre os pacientes que foram incluídos no estudo, 51,0% eram do sexo masculino e 72,5% apresentava cor de pele branca. As idades variam de 10 a 40 anos com média de $20,4 \pm 6,4$ anos.

Além disto, a maioria dos pacientes (84,3%) fora submetida a cirurgias neurológica, urológica e ortopédica. Quando avaliados os grupos, nota-se que 95,5% dos pacientes sensibilizados e 75,9% dos não sensibilizados referiram ter realizado procedimentos nas três especialidades, entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Pacientes com sensibilidade ao látex apresentam número médio de cirurgias significativamente maior do que pacientes sem sensibilidade ao látex. No grupo sensibilizado, a média de procedimentos foi de $11,6 \pm 5,9$, enquanto no grupo não sensibilizado foi de $7,24 \pm 5,64$. Com isto, a chance de um paciente apresentar sensibilidade ao látex aumenta em 15,2% a cada aumento de uma unidade no número de cirurgias.

4.3 Manifestações Clínicas

Neste estudo, 17,6% dos pacientes apresentavam asma e 21,6% apresentavam eczema frequentes. Somente 3,9% referiram ter doença autoimune.

Quanto à exposição ao látex, a quase totalidade fazia cateterismo urinário (90,2%) e uma minoria (9,8%) relatou exposição ao látex no ambiente de trabalho. Ao comparar os grupos, sensibilizado e não sensibilizado, não houve diferença significante entre estes para nenhuma das variáveis analisadas (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes sensibilizados e não sensibilizados ao látex, segundo antecedentes pessoais

Variáveis	Não sensibilizado N (%)	Sensibilizado N (%)	Total N (%)	p-valor
Histórico de asma				
Não	26 (89,7)	16 (72,7)	42 (82,4)	0,150**
Sim	3 (10,3)	6 (27,3)	9 (17,6)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Presença de eczema				
Sim	5 (17,2)	6 (27,3)	11 (21,6)	0,498**
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Histórico de doença autoimune				
Sim	2 (6,9)	0 (0)	2 (3,9)	# calculado
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Exposição ocupacional ao látex				
Não	27 (93,1)	19 (86,4)	46 (90,2)	0,641**
Sim	2 (6,9)	3 (13,6)	5 (9,8)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Cateterização urinária				
Não	5 (17,2)	0 (0)	5 (9,8)	0,062**
Sim	24 (82,8)	22 (100)	46 (90,2)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	

*Teste Qui-quadrado; **Teste Exato de Fisher; #Teste t-Student.

OR (Odds ratio) = chance de exposição entre os casos (sensibilizados) em relação à chance de exposição entre os controles (não sensibilizados).

Vinte e seis pacientes (51,0%) alegaram ter alergia a produtos com látex, sendo 17 (65,4%) do grupo sensibilizado e nove (34,6%) do grupo não sensibilizado. Esta diferença apresentou significância estatística, mostrando que pacientes com histórico de alergia ao látex têm uma chance 7,5 vezes maior de apresentar sensibilidade ao látex.

Vinte e dois pacientes (43,1%) relataram alguma alergia prévia, sendo 14 (48,3%) do grupo sensibilizado e oito (27,6%) do grupo não sensibilizado. A diferença mostrou-se significativa, evidenciando que a chance de um paciente com alguma alergia prévia apresentar sensibilidade ao látex é 4,6 vezes maior.

Com relação à alergia alimentar, nove pacientes (17,6%) referiram alguma alergia alimentar. Destes, 2/3 relataram alergia à banana e 1/3 à castanha. Não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes, sensibilizados e não sensibilizados ao látex, segundo histórico de alergias

Variáveis	Não sensibilizado N (%)	Sensibilizado N (%)	Total N (%)	p-valor
Histórico de alergia prévia				
Não	21 (72,4)	8 (36,4)	29 (56,9)	0,022* OR = 4,594
Sim	8 (27,6)	14 (63,6)	22 (43,1)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia ao Látex				
Não	20 (69)	5 (22,7)	25 (49)	0,003* OR: 7,556
Sim	9 (31)	17 (77,3)	26 (51)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia alimentar				
Não	25 (86,2)	17 (77,3)	42 (82,4)	0,474**
Sim	4 (13,8)	5 (22,7)	9 (17,6)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia à banana				
Não	26 (89,7)	19 (86,4)	45 (88,2)	1,000**
Sim	3 (10,3)	3 (13,6)	6 (11,8)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia a abacate				
Não	28 (96,6)	22 (100)	50 (98)	não calculado
Sim	1 (3,4)	0 (0)	1 (2)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia a kiwi				
Não	28 (96,6)	22 (100)	50 (98)	Não calculado
Sim	1 (3,4)	0 (0)	1 (2)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia à castanha				
Não	26 (89,7)	22 (100)	48 (94,1)	0,249**
Sim	3 (10,3)	0 (0)	3 (5,9)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Alergia a outros alimentos				
Não	26 (89,7)	17 (77,3)	43 (84,3)	0,268**
Sim	3 (10,3)	5 (22,7)	8 (15,7)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	

*Teste Qui-quadrado; **Teste Exato de Fisher; #Teste t-Student.

OR (Odds ratio) = chance de exposição entre os casos (sensibilizados) em relação à chance de exposição entre os controles (não sensibilizados).

Já no que diz respeito aos sintomas alérgicos nos 51 entrevistados, o mais frequente foi em relação ao enchimento de balões de festa (45,1%), seguido pelo uso de luvas de látex (35,3%). A maioria desses apresentou como sintoma edema (84,6%), urticária (80,8%), prurido (65,4%) e lacrimejamento (53,8%). Metade (n=13) apresentou dificuldade para respirar ou chiado no peito e 34,6% (n=9) tiveram anafilaxia.

A presença de sintomas como chiado no peito, lacrimejamento ou edema foi significativamente maior entre os pacientes com sensibilidade ao látex. Frente a sintomas como estes, há um grande aumento na chance de apresentar sensibilidade ao látex, sendo que só a presença de chiado denota um risco de 6,3 vezes maior do paciente ter sensibilidade ao látex. Já para pacientes que apresentam lacrimejamento, a chance de um paciente ter sensibilidade ao látex é 5,2 vezes maior. Quanto ao edema, o risco para sensibilidade ao látex é 6,7 vezes maior em relação a um paciente sem edema. Excluindo estes sintomas, outras sintomatologias frequentes estiveram significativamente maior entre os pacientes com sensibilidade ao látex. Houve uma chance sete vezes maior de um paciente com outros sintomas apresentar sensibilidade ao látex.

A sintomatologia ao encher balões apresentou-se significativamente maior entre os pacientes com sensibilidade ao látex, com uma chance de 5,6 vezes maior de ter sensibilidade ao látex que um paciente sem este quadro (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes, sensibilizados e não sensibilizados ao látex, segundo sintomatologia referida à exposição ao látex

Urticária				
Não	20 (69)	10 (45,5)	30 (58,8)	0,161*
Sim	9 (31)	12 (54,5)	21 (41,2)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Prurido				
Não	21 (72,4)	13 (59,1)	34 (66,7)	0,484*
Sim	8 (27,6)	9 (40,9)	17 (33,3)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Chiado no peito				
Não	27 (93,1)	15 (68,2)	42 (82,4)	0,029**
Sim	2 (6,9)	7 (31,8)	9 (17,6)	OR = 6,300
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Dificuldade respiratória				
Não	25 (86,2)	13 (59,1)	38 (74,5)	0,061*
Sim	4 (13,8)	9 (40,9)	13 (25,5)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Lacrimejamento				
Não	25 (86,2)	12 (54,5)	37 (72,5)	0,028*
Sim	4 (13,8)	10 (45,5)	14 (27,5)	OR = 5,208
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Edema				
Não	22 (75,9)	7 (31,8)	29 (56,9)	0,004*
Sim	7 (24,1)	15 (68,2)	22 (43,1)	OR = 6,735
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Anafilaxia				
Não	25 (86,2)	13 (59,1)	38 (74,5)	0,061*
Sim	4 (13,8)	9 (40,9)	13 (25,5)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Algum sintoma não listado				
Não	21 (72,4)	6 (27,3)	27 (52,9)	0,004*
Sim	8 (27,6)	16 (72,7)	24 (47,1)	OR = 7,000
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
No enchimento de balões infláveis				
Não	21 (72,4)	7 (31,8)	28 (54,9)	0,009*
Sim	8 (27,6)	15 (68,2)	23 (45,1)	OR = 5,625
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Durante consultas médicas ou odontológicas				
Não	28 (96,6)	20 (90,9)	48 (94,1)	0,571**
Sim	1 (3,4)	2 (9,1)	3 (5,9)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	
Na utilização luvas de látex				
Não	22 (75,9)	11 (50)	33 (64,7)	0,106*
Sim	7 (24,1)	11 (50)	18 (35,3)	
Total	29 (100)	22 (100)	51 (100)	

*Teste Qui-quadrado; **Teste Exato de Fisher; OR (Odds ratio) = chance de exposição entre os casos (sensibilizados) em relação à chance de exposição entre os controles (não sensibilizados).

4.4 Sensibilização ao Látex

Na Tabela 6 encontram-se os resultados obtidos na coleta de sangue relativos aos alérgenos ao látex.

Pacientes com sensibilidade ao látex apresentam medianas significativamente diferentes em todos os marcadores imunológicos estudados.

Tabela 6 - Dosagem de IgE específica dos alérgenos recombinantes do látex em pacientes com mielomeningocele

Variáveis	Não sensibilizado N (%)	Sensibilizado N (%)	Total N (%)	p-valor
Látex Hevea brasiliensis (K82)				
Média (Desvio padrão)	0,08 (0,11)	14,94 (28,39)	6,49 (19,84)	<0,001^{##}
Mediana (Mínimo - Máximo)	0,03 (0,01 - 0,43)	4,26 (0,75 - 100)	0,21 (0,01 - 100)	
Total	29	22	51	
rHevb1 Látex				
Média (Desvio padrão)	0,11 (0,26)	11,17 (23,77)	4,88 (16,37)	<0,001^{##}
Mediana (Mínimo - Máximo)	0,03 (0 - 1,2)	0,83 (0,01 - 100)	0,08 (0 - 100)	
Total	29	22	51	
rHevb3 Látex				
Média (Desvio padrão)	0,02 (0,04)	11,02 (24,55)	4,76 (16,84)	<0,001^{##}
Mediana (Mínimo - Máximo)	0,01 (0 - 0,19)	0,89 (0,01 - 100)	0,02 (0 - 100)	
Total	29	22	51	
rHevb5 Látex				
Média (Desvio padrão)	0,02 (0,02)	11,17 (28,87)	4,83 (19,52)	<0,001^{##}
Mediana (Mínimo - Máximo)	0,01 (0 - 0,13)	1,12 (0,01 - 100)	0,02 (0 - 100)	
Total	29	22	51	

Continua

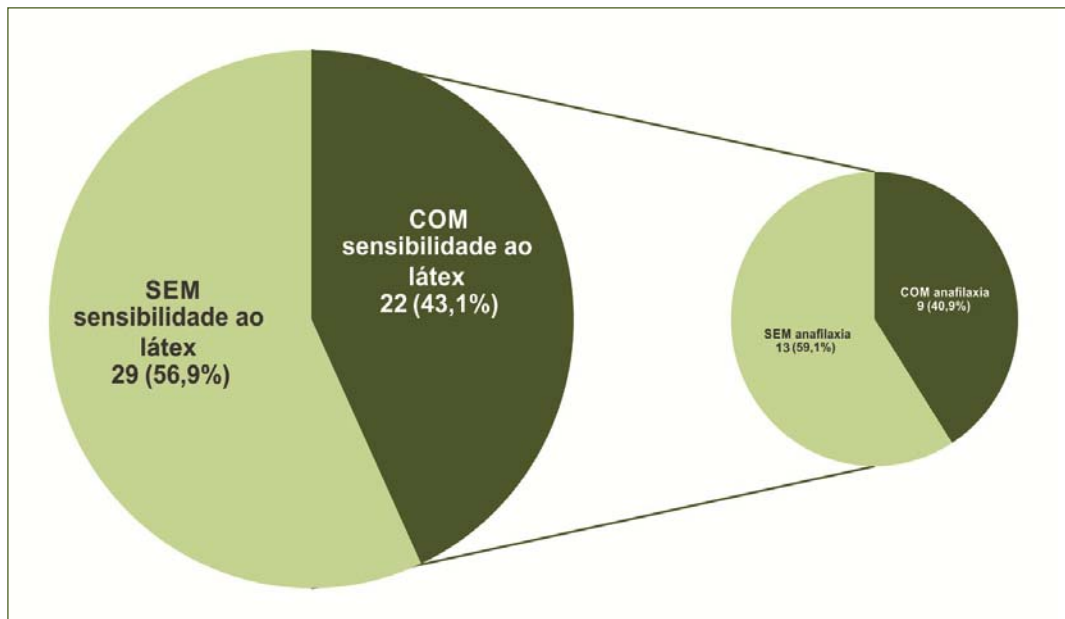
Continuação

Variáveis	Não sensibilizado N (%)	Sensibilizado N (%)	Total N (%)	p-valor
rHevb6,01 Látex				
Média				##
(Desvio padrão)	0,04 (0,1)	7,34 (21,96)	3,19 (14,69)	<0,001
Mediana				
(Mínimo - Máximo)	0,01 (0 - 0,43)	0,63 (0,01 - 100)	0,02 (0 - 100)	
Total	29	22	51	
rHevb8 Profilin Látex				
Média				0,012##
(Desvio padrão)	0,02 (0,04)	1,45 (6,18)	0,64 (4,07)	
Mediana				
(Mínimo - Máximo)	0,01 (0 - 0,21)	0,01 (0 - 29)	0,01 (0 - 29)	
Total	29	22	51	
rHevb9 Látex				
Média				0,015##
(Desvio padrão)	0,11 (0,33)	1,4 (4,92)	0,67 (3,26)	
Mediana				
(Mínimo - Máximo)	0,01 (0 - 1,59)	0,02 (0,01 - 23,2)	0,01 (0 - 23,2)	
Total	29	22	51	
rHevb11 Látex				
Média				0,014##
(Desvio padrão)	0,19 (0,51)	2,81 (8,16)	1,32 (5,46)	
Mediana				
(Mínimo - Máximo)	0,02 (0 - 2,44)	0,07 (0,01 - 34)	0,03 (0 - 34)	
Total	29	22	51	

##Teste de Mann-Whitney

Dentre os 22 (43,1%) pacientes com sensibilidade ao látex, nove (40,9%) apresentaram anafilaxia a este antígeno, mostrando a grande prevalência de reações graves ao látex (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com mielomeningocele segundo sensibilidade ao látex e anafilaxia. HC-FMUSP, 2009 a 2014



4.5 Análise Múltipla

No intuito de identificar as variáveis independentemente associadas à sensibilização ao látex, procedeu-se à análise com a regressão múltipla de Poisson (com variância robusta), utilizando as variáveis que apresentaram valores de p menores que 0,20 à análise bivariada: alergia a produtos com látex, sintoma alérgico ao encher balões, número de cirurgias anteriores, uso de luvas de látex e asma.

Devido à associação entre alergia a produtos com látex e sintoma alérgico ao encher balões ($p < 0,001$), optou-se por apresentar dois modelos finais, cada um com uma dessas variáveis (Tabela 7).

Tabela 7 - Razões de prevalência para as variáveis independentemente associadas à sensibilização ao látex pelo modelo de regressão múltipla de Poisson. HC-FMUSP, 2009 a 2014

VARIÁVEIS	RP _{br}	RP _{aj}	IC 95% (RP _{aj})	P
Modelo 1				
Alergia a produtos com látex				0,014
Não	1	1		
Sim	3,27	2,87	1,24 - 6,65	
Número de cirurgias anteriores	1,05	1,04	1,00 - 1,09	0,032
Modelo 2				
Sintoma alérgico quando enche balões de festa				0,028
Não	1	1		
Sim	2,61	2,25	1,09 - 4,65	
Número de cirurgias anteriores	1,05	1,04	1,00 - 1,09	0,033

RP_{br}: razão de prevalência bruta

RP_{aj}: razão de prevalência ajustada

No modelo 1, identificou-se, na amostra estudada, que a sensibilização ao látex esteve independentemente associada à alergia a produtos com látex ($p=0,014$) e ao número de cirurgias anteriores ($p=0,032$). Verificou-se que indivíduos com alergia a produtos com látex apresentaram maior risco de ocorrência de sensibilização (RP_{aj}=2,87; IC 95%: 1,24 - 6,65), quando ajustado pelo número de cirurgias anteriores. Além disso, notou-se que quanto maior o número de cirurgias, ajustado pela alergia a produtos com látex, maior o risco de sensibilização ao látex (RP_{aj}=1,04; IC 95%: 1,00 - 1,09).

Paralelamente, no modelo 2, a sensibilização ao látex esteve independentemente associada ao sintoma alérgico ao encher balões de festa ($p=0,028$) e ao número de cirurgias anteriores ($p=0,033$). Os pacientes com sintoma alérgico ao encher balões de festa, ajustados pelo número de cirurgias anteriores, apresentaram risco 125% maior de sensibilização ao

látex quando comparados aos demais ($RP_{aj}=2,25$; IC 95%: 1,09 - 4,65). Verificou-se, também, que para o aumento de uma unidade no número de cirurgias anteriores, ajustado por sintomas alérgicos ao encher balões de festa, houve um aumento de 4% no risco de sensibilização ao látex ($RP_{aj}=1,04$; IC 95%: 1,00 - 1,09).

Vale a pena destacar que dentre os 24 pacientes que disseram ter algum sintoma alérgico, 23 (95,8%) apresentavam sintoma ao encher balões de festa.

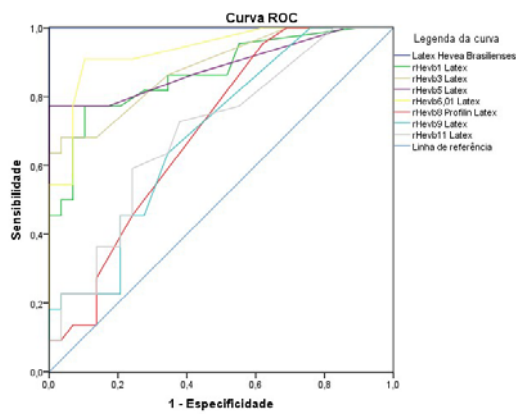
4.6 Análise de Sensibilidade e Especificidade dos Marcadores Imunológicos

Os resultados da curva ROC para a sensibilidade ao látex estão apresentados na Tabela 8. A melhor área sob a curva corresponde à da variável rHevb6,01 (0,933), uma vez que a IgE específica para o látex foi utilizada como critério para definição de sensibilização (Gráfico 2). Em todas as variáveis, a área sob a curva foi maior do que 0,690.

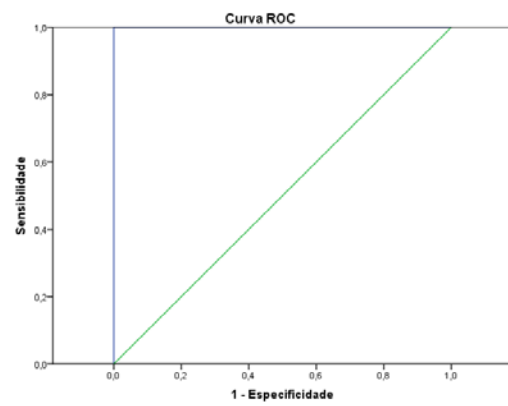
Tabela 8 - Resultados da curva ROC para a sensibilidade ao látex

Variáveis Imunoglobulinas	Área sob a curva	p-valor	IC (95%)	Valor	Sensibilidade	Especificidade
IgE Látex Hevea Brasiliensis	1,000	< 0,001	(1, 1)	0,590	100,0%	100,0%
IgE rHevb1 Látex	0,868	< 0,001	(0,767, 0,97)	0,075	81,8%	72,4%
IgE rHevb3 Látex	0,884	< 0,001	(0,792, 0,976)	0,025	77,3%	75,9%
IgE rHevb5 Látex	0,886	< 0,001	(0,784, 0,989)	0,025	77,3%	82,8%
IgE rHevb6,01 Látex	0,933	< 0,001	(0,865, 1)	0,060	90,9%	89,7%
IgE rHevb8 Profilin Látex	0,699	0,016	(0,557, 0,841)	0,007	95,5%	37,9%
IgE rHevb9 Látex	0,694	0,018	(0,551, 0,838)	0,015	63,6%	65,5%
IgE rHevb11 Látex	0,701	0,015	(0,557, 0,845)	0,025	72,7%	62,1%

Gráfico 2 - Curvas ROC de todas as variáveis combinadas e do K82



Todas as variáveis



K82 - Látex *Hevea brasiliensis*

5 DISCUSSÃO

O estudo atual demonstra que os principais fatores de risco independentes para a sensibilização para antígenos foram histórico de alergia ao látex, número de cirurgias anteriores e sintomatologia ao manipular balões de festa. Além disto, o marcador imunológico que apresentou melhor especificidade e sensibilidade para a sensibilização ao látex foi o rHevb6,01 (Sensibilidade: 90,9%; Especificidade: 89,7%).

No Brasil, a exposição a fatores associados e a incidência de alergia ao látex ainda são relevantes. A alergia ao látex apresenta manifestações clínicas que vão desde o prurido até a anafilaxia. Na amostra de pacientes com MMC deste estudo, houve 43,1% de prevalência de sensibilização ao látex (antígeno K82) e a história clínica de alergia a produtos com látex, sintomas ao encher balões de festa e o número de cirurgias foram os principais fatores de risco independentes para a sensibilização. Os dados mostram, ainda, que o aumento de uma unidade no número de cirurgias eleva em 4% o risco de sensibilização ao látex.

No Brasil, ainda existem poucos estudos sobre sensibilização e alergia ao látex em pacientes portadores de MMC. Na literatura mundial, existem vários trabalhos relacionando os fatores que interferem diretamente no desenvolvimento da sensibilização tais como: precocidade da primeira exposição⁶⁸, predisposição atópica^{19,22,44,52,69-71}, fatores genéticos⁷² e o número

de exposições aos procedimentos cirúrgicos^{19,22,52,69-71,73}. Existe na literatura uma variação e até algumas controvérsias no que se refere a porcentagens (prevalência) de pacientes portadores de MMC alérgicos ao látex. Esta variação pode ser explicada pelos diferentes critérios utilizados por diversos grupos para fazer o diagnóstico. Alguns estudos levam em consideração somente a sintomatologia clínica não utilizando exames complementares, como por exemplo, a pesquisa de IgE específica e seus recombinantes. Entretanto, poucos estudos se baseiam nos testes laboratoriais para avaliação da sensibilização destes pacientes. Diante da elevada incidência de outros tipos de alergia observada em nosso estudo (43,1%), há uma dificuldade na escolha de qual o melhor método para diferenciar quais pacientes são, de fato, alérgicos ao látex, uma vez que muitos fazem o diagnóstico durante o intraoperatório, no qual há uma série de outros agentes que podem causar alergias. Dentre os alérgenos mais comumente utilizados no intraoperatório, por ordem de incidência, têm-se os bloqueadores neuromusculares, o látex e os antibióticos^{46-48,74}. Além disto, o paciente pode estar sensibilizado ao látex, mas ainda não ter tido exposição ao produto para desencadear uma reação alérgica, tornando a história clínica, muitas vezes, imprecisa. Assim, marcadores séricos podem ser mais precoces e de maior acurácia no diagnóstico de alergia ao látex. Com isto, em nosso estudo, optou-se pela divisão em pacientes com ou sem sensibilização ao látex *Hevea brasiliensis* pela IgE específica para o látex. Fato este que é sugerido por Gold et al., que recomendam que pacientes com sensibilização a proteínas do látex já sejam considerados como alérgicos ao látex e sejam tratados em salas especialmente preparadas sem látex⁷⁵.

No presente estudo, a prevalência de pacientes sensibilizados ao látex foi de 43,1%, sendo que 51% desses apresentavam história de alergia ao látex. Em alguns países as taxas de alergia ao látex são muito variáveis com prevalências entre 15% e 72%^{34,41,64,69,76,77}. Existem, também, países onde o resultado é totalmente diferente do que existe descrito na literatura como na Venezuela onde apenas 4,3% dos pacientes portadores de MMC apresentavam diagnóstico de alergia ao látex, quando avaliado apenas o quadro clínico, sem outra investigação. No Brasil, existem alguns estudos que avaliaram a taxa de sensibilização em pacientes portadores de MMC. Machado *et al.*⁷⁸, em estudo realizado no Instituto Fernandes Figueira, identificaram alergia ao látex em 12,1% dos casos de MMC, quando avaliados pela presença de IgE sérica. Fernandes *et al.*⁷, em estudo realizado na AACD, demonstraram IgE sérica específica para látex positiva em 29,5% dos pacientes com MMC, mas não avaliaram a correlação do teste sorológico com os sintomas de alergia ao látex. Sá *et al.*⁶³ realizaram um estudo no Departamento de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo e encontraram 25% de sensibilização ao látex e 20% de alergia ao látex em pacientes com MMC. O resultado do presente estudo foi superior, inclusive, ao nosso estudo anterior, no qual relatamos a prevalência de manifestação clínica de alergia ao látex em 23,2% dos pacientes com MMC e presença de IgE específica sérica para látex positiva em 8,7% deles⁷³. Entretanto, os estudos analisados utilizaram metodologias distintas, sem padronização quanto aos valores de corte para considerar sensibilizados e quanto à definição clínica de alergia ao látex, o que dificulta a comparação entre os estudos. O valor de corte para testes imunológicos

torna se difícil e, muitas vezes, é baseado apenas no valor estabelecido pelo fabricante do kit, o qual categoriza as reações de fracas a muito fortes. Em nosso estudo, optou-se pela escolha da categoria moderada como corte para sensibilização, o qual está de acordo com outros estudos⁶⁹.

Além disto, existem outros fatores que podem ser responsáveis por esta grande variação na prevalência de pacientes sensibilizados e alérgicos ao látex, tais como: o número reduzido de pacientes incluídos e a baixa faixa etária nos estudos da literatura – o que poderia projetar um resultado falso negativo, uma vez que o número de intervenções cirúrgicas é menor e este seria o fator principal para o desenvolvimento da doença. Neste estudo, o número de procedimentos cirúrgicos foi um fator de risco independente para a sensibilização ao látex, sendo que em cada cirurgia realizada há um aumento de 4% na probabilidade deste paciente se tornar reativo ao látex. Este achado encontra-se de acordo com diversos autores na literatura, que relatam que este possa ser o principal fator relacionado ao desenvolvimento da sensibilização e alergia ao látex^{18,30,62,68}. Na literatura, o número médio de cirurgias varia entre quatro e nove procedimentos, neste trabalho, o número variou entre dois e 30 com média de 9,1^{63,73}.

Entretanto, Bernardini *et al.*⁷⁹, em um estudo com 59 pacientes, não conseguiram mostrar associação da alergia ao látex com o número de procedimentos, mas mostraram que sintomatologias ao manipular produtos com látex estavam relacionadas ao desenvolvimento de sensibilização. Em nosso estudo, sintomas ao manipular balões de festa foi uma variável independente para a sensibilização ao látex. Esta variável, que reflete sintomatologia ao manipular produtos com látex, apresentou um aumento de

125% no risco de o paciente ser sensibilizado ao látex. Apesar de, frequentemente, pacientes com MMC serem recomendados a se manterem distantes de produtos com látex pelo risco de sensibilização, este achado pode ser importante para prever o aparecimento de sintomas mais graves quando expostos ao látex, pois, uma vez que há sintomatologia, há uma grande chance de ser sensibilizado e, conseqüentemente, desenvolver uma reação alérgica grave⁸⁰.

Os pacientes com MMC também foram questionados quanto a outros sintomas que pudessem estar relacionados a produtos contendo látex, como presença de lacrimejamento, edema não explicado, urticária, prurido, chiado no peito, dificuldade respiratória e até sintomas gerais ao serem atendidos por médicos ou dentistas. A presença de chiado no peito, lacrimejamento, edemas não explicados e outros sintomas foram significativamente diferentes entre indivíduos sensibilizados e não sensibilizados, mostrando que o indivíduo com sensibilização e potencialmente alérgico ao látex já demonstra uma série de indícios, antes mesmo de ter a crise grave. Portanto, este achado mostra que, ao suspeitar de sensibilização ao látex, faz-se importante a investigação de sintomas rotineiros inespecíficos. Vale salientar que sintomas inespecíficos e algumas vezes isolados, como por exemplo, alergia nasal ou de conjuntiva e sintomas de atopia, como lesões de pele sugestivas de dermatite de contato foram questionados para avaliar a sensibilização ao látex. Com isto, objetivou-se excluir fatores confundidores para o quadro, como possível atopia, por exemplo. No presente estudo, 17,6% dos indivíduos tinham histórico de asma e 21,6% apresentavam eczemas, o que pode ser sugestivo de atopia. Entretanto,

essa diferenciação torna-se difícil, pois, pacientes atópicos já possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de alergias⁸¹. Vários autores também têm referido a atopia como fator de risco para a sensibilização ao látex, particularmente em indivíduos com eczema das mãos^{13,14}.

Quanto às alergias, a população do estudo apresentou prevalência de 43,1% de pacientes sensibilizados, e 63,6% dos indivíduos apresentavam alergia. Dos pacientes com sensibilidade ao látex, 40,9% manifestaram anafilaxia. A incidência de alergias neste grupo de pacientes foi muito superior à média mundial, que fica em torno de 7%^{82,83}. Dentre os principais alérgenos reconhecidos na população geral, encontram-se a penicilina e o ácido acetilsalicílico, enquanto nesta classe de pacientes o látex é o principal alérgeno^{47,82}. O histórico de alergias, principalmente ao látex, foi um importante dado, uma vez que no presente estudo foi um fator de risco independente para a sensibilização ao látex. A associação entre outras alergias e alergia ao látex é bem estabelecida para alguns subgrupos de produtos, como por exemplo, as frutas. Entretanto, no presente estudo, a presença de alergias prévias foi um fator de risco para sensibilização ao látex, mas a prevalência da síndrome látex-fruta foi baixa (17,6%) e não apresentou diferença entre o grupo sensibilizado e não sensibilizado. A síndrome látex-fruta foi inicialmente descrita pela associação entre alergia ao látex e à banana e, apesar de não haver nenhuma relação botânica entre essas espécies, a reatividade cruzada foi demonstrada⁸⁴. Em um trabalho envolvendo 136 pacientes com alergia ao látex documentado, 42,6% dos pacientes relataram reações adversas ao ingerir uma ampla variedade de frutas, sendo que kiwi e banana foram os mais frequentemente reportados.

Nesse mesmo trabalho, mostrou-se que 69,1% dos indivíduos possuíam anticorpos IgE contra proteínas destas frutas⁸⁵. Estudos de outros países reportavam uma incidência cruzada de 36-52% entre a alergia ao látex e alergias alimentares, sendo que a banana e o kiwi estavam frequentemente associados^{86,87}. Entretanto, no nosso estudo, apenas um paciente relatou alergia a kiwi e seis a banana, não havendo diferença significativa entre os grupos. Este resultado é condizente com outro estudo realizado na Venezuela, que também evidenciou baixa prevalência da síndrome látex-fruta⁸⁸. Parte deste resultado pode ser explicado pelo tipo de alimentação de cada país. Por exemplo, kiwi é uma fruta pouco consumida no nosso meio, sendo que alguns pacientes sequer a haviam experimentado. Já a banana foi a fruta que obteve o maior número de reações adversas, devido ao fato de ser uma fruta ubíqua e uma tradição brasileira. Entretanto, não foi notadamente diferente entre os grupos, sugerindo que, talvez, a banana possa ter reação cruzada, mas não necessariamente sensibilize o indivíduo ao látex. Este fato também é sugerido por Cabañes *et al.*²³, mas faltam estudos para confirmar este achado. Outro ponto a ser considerado ao analisar a síndrome látex-fruta é a população estudada. A síndrome látex-fruta tem uma prevalência diminuída na população com MMC e raramente causa alergias alimentares¹. Sugere-se que a via exposição ao látex, bem como fatores genéticos, possam estar envolvidos neste desfecho²².

O perfil de sensibilização ao látex é influenciado pelas diversas vias de exposição, como a cirúrgica ou ocupacional, que interferem de forma determinante nas manifestações clínicas e seu tratamento. Desta maneira, o paciente com MMC (que se sensibilizou por múltiplas e precoces

intervenções cirúrgicas) tem perfil diferente dos profissionais de saúde que, muito provavelmente, se sensibilizaram por meio da exposição ocupacional (maior contato por via cutânea e inalatória). Isto é evidenciado pelo perfil de marcadores imunológicos: enquanto profissionais da saúde têm maior predomínio de Hevb2, Hevb5 e Hevb13, na MMC, predominam o Hevb1, Hevb3, e Hevb7^{22,63,89}. No presente estudo, todos os marcadores imunológicos apresentaram diferença estatística entre os grupos analisados, mostrando maior prevalência destes fatores nesta população, o que está de acordo com a literatura⁶³. Assim como em outros estudos, a prevalência dos fatores imunológicos analisados foi alta, mostrando que o indivíduo raramente se sensibiliza a uma única proteína do látex^{63,90}. O rHevb6,01 é a imunoglobulina que apresentou maior associação com a síndrome látex-fruta e, nesta amostra, foi a que apresentou a maior sensibilidade e especificidade para distinguir pacientes sensibilizados à IgE específica para o látex⁹¹. Entretanto, em nosso estudo, houve uma baixa prevalência da síndrome látex-fruta e uma grande sensibilidade e especificidade (sensibilidade: 90,9% e especificidade; 89,7%) deste marcador para a alergia ao látex. Com isto, nesta população, a presença do rHev6,01 não está relacionada à síndrome látex-fruta. Acredita-se que essa diferença possa ser parcialmente explicada por fatores genéticos da população, além da baixa prevalência da síndrome, o que dificulta associações e medidas comparativas.

Outro fator achado do estudo foi o grande número de pacientes que fazem cateterismo vesical intermitente. Neste estudo, 100% dos pacientes sensibilizados e 82,8% dos não sensibilizados faziam uso do cateterismo intermitente. Esta alta incidência de cateterismo é resultado da amostra

populacional escolhida, uma vez que a MMC normalmente cursa com bexiga neurogênica, necessitando de sondagens intermitentes. Apesar de não haver diferença estatística significativa, o cateterismo vesical pode ter aumentado a sensibilidade dos mesmos, uma vez que se utilizam ou o cateter ou a luva de látex durante o processo. Um importante ponto a ser destacado é que mesmo nos pacientes que fazem uso de sondas siliconadas, há exposição ao látex, pois, o kit de cateterismo vem acompanhado de um par de luvas de látex, para se fazer o procedimento, aumentando a exposição ao alérgeno. Por outro lado, existem estudos que não observaram associação entre alergia ao látex e cateterismo vesical intermitente, mas é bem estabelecida a associação entre exposição ao látex, sensibilização e alergia^{33,76,92}.

Embora o número de pacientes deste estudo possa ser considerado reduzido (n = 51), para esta doença, esta amostra é bastante significativa, uma vez que a condição de MMC é incomum e pode ser ainda mais escassa quando associada à sensibilização ao látex^{7,31,33}.

Assim, considerando que a exposição repetida a produtos com látex e o número de cirurgias anteriores é capaz de aumentar muito a chance de sensibilização em pacientes com MMC, há evidências suficientes para a indicação de suprimir a exposição ao produto em pacientes que requeiram múltiplas intervenções. No HC-FMUSP, já iniciamos um protocolo com medidas de prevenção primária na Clínica Urológica desde outubro de 2013 (Anexo D). Nesta clínica, todos os pacientes com MMC são atendidos em ambientes livres de látex, independente do número de cirurgias anteriores, uma vez que os dados deste estudo e da literatura mundial sugerem que a cada procedimento os pacientes aumentam a probabilidade de desenvolver

a doença^{18,30,62,68}. Este protocolo também está sendo implantado no grupo que atende os pacientes portadores de MMC na equipe de neurocirurgia desde novembro de 2015. Na neurologia, o foco é distinto: os pacientes portadores de MMC são atendidos sem o contato com látex desde a primeira intervenção cirúrgica (tanto na rotina como no pronto-socorro), uma vez que o contato precoce com o látex também aumenta o risco de alergia em portadores de MMC e o primeiro contato é usualmente realizado pela neurocirurgia^{15,46,68,69,93,94}.

Medidas de prevenção secundária podem ser introduzidas, mas sua eficácia parece ser limitada. Conclui-se, portanto, ser fundamental a instituição iniciar precocemente medidas de prevenção primária em indivíduos incluídos nos grupos de risco, evitando ou minimizando a exposição aos alérgenos do látex. Entre as principais medidas destacam-se instituir o uso de luvas sintéticas ou com baixo teor proteico e sem pó lubrificante nos profissionais de saúde. Em crianças com MMC ou outras malformações congênitas, as intervenções cirúrgicas devem ser isentas de látex desde o nascimento. Além disto é recomendado , fazer seguimento com dosagem de IgE K82, no mínimo uma vez ao ano, nestes pacientes.

6 CONCLUSÕES



a) Os principais fatores de risco independentes para a sensibilização para antígenos foram história de alergia ao látex, número de cirurgias anteriores e histórico de sintomatologia ao manipular balões de festa; a prevalência de sensibilização ao látex foi de 43,1%.

b) O marcador imunológico que apresentou melhor especificidade e sensibilidade para sensibilização foi o rHevb6.01 (sensibilidade: 90,9% e especificidade 89,7%).

c) A síndrome látex-fruta teve pouca representatividade nesta população .

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Financiamento do Estudo pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Processo 2013/18906-6

17/08/2015	SAGe - Sistema de Apoio a Gestão			
				
Processo				
Identificação do Processo				
Número do Processo	2013/18906-6 - Projeto de Pesquisa - Regular			
Situação	Em Execução			
Grupo de Financiamento	Auxílio à Pesquisa			
Linha de Fomento	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular - Fluxo Contínuo			
Beneficiário	Joaquim Edson Vieira			
Responsável	Joaquim Edson Vieira			
Data Início	01/02/2014			
Duração	12 mês(es)			
Nome da Instituição	Hospital das Clínicas de São Paulo/HC/SSSP			
Departamento / Área	Cirurgia			
Data de Abertura	06/09/2013			
Área de Alocação de Recursos	Saúde			
Processos Relacionados	Nenhum processo relacionado cadastrado			
Projeto - Identificação				
Título em Português	ALERGIA AO LÁTEX EM PACIENTES COM MIELOMENINGOCELE SUBMETIDOS A MÚLTIPLOS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS			
Título em Inglês	Latex allergy in patients with meningomyelocele subject to multiple surgical procedures			
Classificação				
Grande Área	Ciências da Saúde			
Área	Medicina			
Sub-área	Cirurgia			
Especialidade	Anestesiologia			
Palavras-chave	ANESTESIA, Hipersensibilidade ao Látex, Meningocele, técnicas imunológicas			
Projeto - Instituições				
Instituição de Pesquisa/Empresa Principal				
Nome	Hospital das Clínicas de São Paulo/HC/SSSP			
Projeto - Pessoas Envolvidas				
Equipe				
Nome	Função	Horas Semanais Dedicadas ao Projeto	Vigência	Vínculo Principal
	Pesquisador		01/02/2014 a	Hospital das Clínicas de
http://internet.caph.fapesp.br/SAGe_WEB/printProcess.do?method=montProcess&popup=true				
				1/5

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 DA
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:

SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ALERGIA AO LÁTEX EM PACIENTES COM MIELOMENINGOCELE SUBMETIDOS À MÚLTIPLOS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

PESQUISADOR: Iracy Sílvia Corrêa Soares

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente do HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 32169

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de anesthesiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO (x) RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. A alergia ao látex é uma doença que traz muitos riscos e morbidade ao paciente, piorando a sua qualidade de vida, podendo levar até a morte em alguns casos. Cada vez mais é mais comum encontrar um paciente com este diagnóstico, devendo o médico estar bem preparado para prevenir crises e atendê-lo caso uma reação alérgica ocorra. Dentre os pacientes no grupo de risco para desenvolver alergia ao látex estão os pacientes com mielomeningocele. Esta pesquisa tem objetivo de estudar os pacientes com mielomeningocele, verificando o número de contatos que houve com produtos hospitalares que contenham látex através do prontuário médico, e correlacionar com a quantidade de anticorpos contra o látex dosados no sangue, que cada paciente possui. Desta maneira poderemos quantificar o grau de alergia que cada paciente possui.
 2. Será necessário realizar a coleta de uma amostra de sangue de aproximadamente 7 ml de cada paciente para dosar a quantidade de anticorpos contra o látex que cada um possui. Após esta coleta esta amostra será analisada através de um teste laboratorial conhecido como RAST.
 3. Os desconfortos esperados neste estudo são a dor da punção venosa pela agulha de coleta de sangue. Os riscos deste procedimento são mínimos como hematoma no local da punção e inflamação local.
 4. O benefício desta pesquisa é que quando identificarmos um paciente com uma quantidade de anticorpos contra o látex alta, mesmo sem ter sintoma de alergia ao látex, este paciente receberá uma orientação de prevenção quanto ao contato com produtos que contenham látex, e no caso deste paciente precisar de procedimentos cirúrgicos no futuro, o risco deste paciente desenvolver uma reação alérgica que coloque sua vida em risco será menor.
 5. Como procedimentos alternativos, cada paciente poderá realizar a prevenção do contato com produtos contendo látex em casa e dentro o ambiente hospitalar, diminuindo o número de exposições ao látex e reduzindo assim o risco de uma reação alérgica.
-

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O indivíduo participante da pesquisa tem todo o direito de acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. O paciente tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Todas as informações contidas no prontuário e analisadas durante a pesquisa estão sob sigilo médico salvaguardando o direito da confidencialidade, sigilo e privacidade do paciente .
4. O indivíduo participante da pesquisa tem disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. O paciente sujeito da pesquisa tem direito à viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

No caso de intercorrências clínicas e efeitos colaterais relacionados a pesquisa contactar os responsáveis:

Dra. Iracy Sílvia Corrêa Soares tel:9601 2826

Divisão de anesthesiologia do HCFMUSP – Prédio dos Ambulatórios 8º andar

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de

X _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
pesquisador

assinatura do

(carimbo ou nome Legível)

Anexo C - Questionário utilizado para a coleta de dados

1. Sexo:	<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino
2. Etnia		
3. Você já referiu ao médico alguma vez que tem alergia ao látex?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
4. Quantas cirurgias anteriores você tem?		
5. Você costuma ter:		
Asma	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Eczema	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Doença autoimune	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
6. Você é exposto ao látex em seu trabalho?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
7. Você nasceu com alguma alteração do tubo neural?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
8. Você faz cateterismo urinário?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
9. Você tem alergia a algum tipo de comida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
10. Você tem alergia quando come:		
Banana	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Abacate	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Kiwi	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Castanha	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Outros	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
11. Você tem alergia a produtos que contém látex? Que tipo de sintoma?		
Urticária	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Prurido	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Chiado no peito	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Dificuldade para respirar	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Lacrimejamento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Edema (inchaço)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Anafilaxia	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
12. Você tem algum sintoma alérgico quando:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Enche balões de festa	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
No dentista?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
No ginecologista ou urologista?	<input type="checkbox"/> Sim	
Usando luvas de látex?	<input type="checkbox"/> Sim	

Anexo D - Protocolo de Atendimento para Ambientes Livre de Látex na Urologia e na Neurocirurgia

Objetivo
<p>./ Garantir a profilaxia de sensibilização ao látex para paciente portadores de mielomeningocele desde o momento do nascimento.</p> <p>./ Garantir a montagem da sala operatória e disponibilização de material látex <i>free</i> para procedimento cirúrgicos agendados e de emergência.</p>
Indicação
<p>./ Pacientes portadores de mielomeningocele.</p>
Competência
<ul style="list-style-type: none"> • Equipe de Enfermagem • Médicos Anestesiologistas • Médicos Urologistas
Material
<p>./ Kits para atendimento cirúrgico látex free (cirúrgico e anestésico)</p>
Descrição do Procedimento
<p>Cuidados Gerais:</p> <p>Evitar a exposição a qualquer material que contenha o látex</p> <p>Cirurgia no primeiro horário da manhã, identificar a sala cirúrgica</p> <p>Certificar que os materiais escolhidos não contenham látex (luvas, sondas, equipos, seringas, máscaras de ventilação etc.)</p> <p>Preparo Pré Anestésico:</p> <p>História específica para alergia ou risco de alergia ao látex</p> <p>História familiar</p> <p>História de uso crônico de produtos que contenham látex</p> <p>História de espinha bífida, ou cirurgias urológicas reconstrutivas</p> <p>Procedimentos cirúrgicos repetitivos (> 9)</p> <p>Alergia a frutas tropicais</p> <p>Anafilaxia intraoperatória prévia</p> <p>Profissionais de saúde e área de alimentação, com história de atopia ou eczema nas mãos</p> <p>Testes laboratoriais</p> <p>Atentar para os Equipamentos da Anestesiologia e da Cirurgia: Luvas, Cânulas, Sonda de entubação, Máscaras, Balões, Ventiladores, Circuitos Ventilatórios, Seringas, Equipos, Garrotes, Aspiradores, Sonda Vesical, Equipos de Irrigação, Drenos, Instrumental com Látex</p> <p>Recomendações:</p> <p>Primeira cirurgia do dia ou pelos 2 horas de apos limpeza terminal da sala</p> <p>Não ir para a RPA</p> <p>Recuperar na sala</p> <p>Retornar diretamente para o leito de origem</p>

Pontos Críticos/Riscos e ou Recomendações						
Enfermeiro/técnico de enfermagem não realizar a montagem de sala adequadamente. Haver falta de material em estoque.						
Histórico de Revisões/Aprovações						
	Data da Elaboração	Área	Nome do Responsável	Cargo	Assinatura	
	13/06/2013	Anestesia	Dra Sílvia Soares	Médica assistente Anestesia		

Objetivo
<p>./ Garantir a profilaxia de sensibilização ao látex para paciente portadores de mielomeningocele desde o momento do nascimento.</p> <p>./ Garantir a montagem da sala operatória e disponibilização de material látex <i>free</i> para procedimento cirúrgicos agendados e de emergência.</p>
Indicação
<p>./ Pacientes portadores de mielomeningocele.</p>
Competência
<ul style="list-style-type: none"> • Equipe de Enfermagem • Médicos Anestesiologistas • Médicos Neurocirurgiões • Médicos Neonatologistas
Material
<p>Kits para atendimento cirúrgico látex free (cirúrgico e anestésico)</p>

Descrição do Procedimento					
Neonatalogista		Atende o RN no momento do nascimento utilizando material látex free			
• Neurocirurgião		• Informa ao Centro Cirúrgico se haverá necessidade de intervenção imediata ou agendamento em sala eletiva.			
• Enfermeiro/técnico de enfermagem do Centro Cirúrgico		• Providencia a montagem da sala operatório e disponibilização do material látex free			
• Anestesiologista		• Atende o paciente verificando cuidados relacionados a materiais, e insumos látex free			
• Neurocirurgião		• Atende o paciente verificando cuidados relacionados a materiais, e insumos látex free			
Pontos Críticos/Riscos e ou Recomendações					
./ Enfermeiro/técnico de enfermagem não realizar a montagem de sala adequadamente.					
./ Haver falta de material em estoque..					
Histórico de Revisões/Aprovações					
	Data da Elaboração	Área	Nome do Responsável	Cargo	Assinatura
	10/08/2015	Anestesia	Dra Silvia Soares	Médica assistente Anestesia	

Anexo E - Banco de dados

Número	RG HC	Sexo	Idade	tipo de cirurgia	# cirurgias	Raça
1	2401076A	Feminino	32	N O U	4	BRANCA
2	3276503J	Feminino	17	N O U	7	BRANCA
3	13659388B	Feminino	10	N O U	16	BRANCA
5	2745517J	Masculino	24	N O U	6	BRANCA
9	2660089E	Masculino	25	N O U	5	PARDA
10	6064499I	Masculino	19	N O U	8	BRANCA
11	2980552A	Feminino	21	N	12	BRANCA
12	4021225I	Masculino	40	N O U	7	PARDA
14	2395014I	Masculino	34	N O U	23	BRANCA
15	2916695E	Masculino	23	N O U	11	BRANCA
17	3199830E	Masculino	17	N O U	4	PARDA
28	13722338H	Masculino	20	N O U	9	BRANCA
29	2463893H	Masculino	28	N O U	20	BRANCA
31	3282669G	Feminino	16	N O U	15	BRANCA
32	4044929E	Masculino	18	N O U	10	BRANCA
39	3220872E	Feminino	17	N O U	19	BRANCA
40	13678577B	Feminino	10	N O U	9	BRANCA
41	13658367C	Feminino	15	N O U	7	PRETA
42	13587572B	Masculino	19	N O U	11	BRANCA
45	2893145C	Masculino	22	N O U	26	BRANCA
46	3085637F	Feminino	19	N O U	10	PARDA
48	3069100A	Feminino	10,0	N O U	11,0	BRANCA
49	6089435E	Feminino	24	NOU	9	PARDA
4	4054058E	Feminino	31	N O U	30	BRANCA
6	6007785C	Feminino	35	N	2	BRANCA
7	3340932E	Masculino	16	N O U	9	BRANCA
8	13448376J	Masculino	19	N O U	15	PARDA
13	3100715J	Masculino	23	N O U	8	PARDA
16	3315001K	Feminino	15	N U	3	BRANCA
18	13460357J	Masculino	23	N U	2	BRANCA
19	3084141A	Feminino	19	N O U	12	PARDA
20	3028408J	Masculino	20	N O U	5	BRANCA
21	6073000E	Masculino	20	N O U	4	PARDO
22	3221976C	Feminino	17	N O U	8	BRANCA
23	3367565F	Feminino	19	N U	4	BRANCA
24	6062669I	Masculino	21	N O U	7	PARDA
25	3100401G	Feminino	19	N O U	17	NEGRA
26	2870078K	Masculino	22	N O U	2	BRANCA
27	44200188F	Masculino	16	N O U	8	BRANCA
30	3370558B	Feminino	17	N O U	8	BRANCA
33	2496661E	Masculino	27	N O U	4	BRANCA
34	13505071D	Feminino	15	N O U	7	BRANCA
35	3367142I	Feminino	22	N O U	5	BRANCA
36	13617462K	Masculino	12	N O U	5	BRANCA
37	4078175J	Feminino	20	N O U	5	BRANCA
38	6035450J	Feminino	26	N U	5	NEGRA
43	6102769A	Feminino	11	N O U	6	BRANCA
44	6090402A	Masculino	19	N U	7	PRETA
47	13637134G	feminino	11	N U	3	BRANCA
50	6053893J	masculino	25	NOU	8	BRANCA
51	6046122G	FEMININO	20	NOU	7	BRANCA

Número	Látex (k82)	rHev b 1 (K215)	rHev b 3 (K217)	rHev b 5 (K218)	rHev b 6.01 (K219)	rHev b 8 (K221)	rHev b 9 (K222)	rHev b 11 (K224)
1	0,03	1,2	0,19	0,02	0,05	0,02	1,59	2,44
2	0,06	0,77	0,06	0,02	0,04	0,02	0,9	1,4
3	>100	37,6	35,3	>100	25,1	0,02	0,02	20
5	0,78	0,74	0,02	0,02	0,15	0,01	0,01	0,01
9	1,06	0,02	0,01	0,93	0,16	0,01	0,01	0,01
10	8,62	4,35	0,45	5,75	0,07	0,04	1,9	2,04
11	>100	>100	>100	>100	>100	2,47	2,35	34
12	1,84	0,02	0,01	1,16	0,66	0,01	0,01	0,03
14	2,73	0,38	0,96	1,07	0,23	0,01	0,02	0,06
15	8,92	2,08	1,98	4,53	0,01	0,01	0,01	0,02
17	26,4	37,2	53	9,01	2,34	0,04	0,05	0,1
28	7,52	3,84	3,16	4,14	0,67	0,08	1,26	2,25
29	1,55	0,19	0,02	0,63	0,23	0,01	0,07	0,25
31	0,92	0,06	0,18	0,86	0,07	0,01	0,04	0,07
32	4,89	0,41	0,03	3,88	0,67	0,02	0,06	0,05
39	1,29	0,91	0,85	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
40	2,88	3,54	0,03	0,01	0,11	0,004	0,01	0,01
41	0,78	0,01	0,01	0,01	0,6	0,01	0,01	0,03
42	11,8	3,22	3,67	7,84	1,39	0,02	1,63	2,22
45	9,75	0,26	0,22	0,02	0,07	0,01	0,01	0,01
46	5,81	0,62	2	1,03	1,18	0,03	0,02	0,2
48	15,2	9,47	4,65	1,21	0,68	0,01	0,02	0,06
49	21,4	40,7	34,9	2,96	25,8	29	23,2	0,22
4	0,21	0,03	0,01	0,13	0,017	0,01	0,01	0,05
6	0,01	0,04	0	0,003	0	0,004	0	0,01
7	0,33	0,09	0,02	0,02	0,01	0,002	0	0,001
8	0,01	0,001	0,003	0,002	0	0,004	0,002	0,001
13	0,02	0,01	0,004	0,01	0,005	0,01	0,01	0,01
16	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	0,21	0,02	0,03
18	0,01	0,001	0	0	0	0	0	0,002
19	0,04	0	0,02	0,02	0	0	0	0
20	0,15	0,08	0,01	0,01	0,02	0	0,01	0,02
21	0,01	0,04	0,01	0	0	0,001	0,02	0,05
22	0,06	0,35	0,05	0,01	0,01	0,003	0,22	0,57
23	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
24	0,07	0,03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
25	0,43	0,07	0,03	0,04	0,43	0,05	0,03	0,35
26	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
27	0,02	0,01	0,003	0,01	0,002	0,002	0,004	0,01
30	0,02	0,01	0,005	0,01	0,003	0,01	0,01	0,05
33	0,32	0,13	0,06	0,04	0,33	0,05	0,08	0,18
34	0,2	0,03	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
35	0,06	0,07	0,03	0,03	0,07	0,08	0,08	0,09
36	0,02	0,01	0,01	0,01	0,004	0,01	0,01	0,02
37	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
38	0,02	0,16	0,03	0,01	0,01	0,01	0,15	0,19
43	0,02	0,01	0,01	0,02	0,003	0,01	0,01	0,01
44	0,05	0,01	0,003	0,03	0,002	0,001	0	0,002
47	0,01	0,08	0	0,01	0,01	0	0,01	0,01
50	0,03	0,01	0,002	0,02	0,01	0,01	0,03	0,02
51	3,63	0,08	0,93	0,75	42736	0,01	0,04	0,1

Número	AL	F	A	E	DAI	ELT	MMC	CAT	AC	AA	BANANA
1	N	S	N	S	S	N	S	S	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
3	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
9	N	S	N	N	N	S	S	S	N	N	N
10	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S
11	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	N
12	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
14	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
17	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
28	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	N
29	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	S
31	S	N	S	N	N	N	S	S		N	N
32	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S
39	S	N	S	S	N	N	S	S	N	N	N
40	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
41	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N
42	S	N	N	S	N	N	S	S	N	N	N
45	S	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N
46	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	N
48	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N
49	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	N
4	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
7	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
13	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
16	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
19	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	N
20	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
21	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
22	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N
23	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N
24	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
25	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S
26	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N
27	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
30	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
33	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
34	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
35	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
36	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N
37	S	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S
38	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
43	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	N
44	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
47	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
50	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
51	S	N	S	S	N	N	S	S	N	N	N

Número	ABA	KIWI	CAST	OUTROS	LATEX	URTICARIA	Prurido	Chiado
1	N	N	N	N	N	S	S	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	N	N	N	S	S	N	N
5	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N	N
10	N	N	N	N	S	S	N	N
11	N	N	N	S	S	S	S	S
12	N	N	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	S	S	S	N
17	N	N	N	N	N	N	N	N
28	N	N	N	S	S	S	S	S
29	N	N	N	N	S	N	N	N
31	N	N	N	N	S	N	N	S
32	N	N	N	N	S	S	S	S
39	N	N	N	N	S	S	N	N
40	N	N	N	N	S	N	N	N
41	N	N	N	S	S	S	S	S
42	N	N	N	S	S	S	S	S
45	N	N	N	S	S	S	S	N
46	N	N	N	N	S	N	S	S
48	N	N	N	N	S	N	N	N
49	N	N	N	N	S	S	S	N
4	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	S	S	S	N
20	N	N	N	N	N	N	N	N
21	N	N	N	N	N	N	N	N
22	N	N	S	N	N	N	N	N
23	N	N	N	N	N	N	N	N
24	N	N	N	N	S	S	S	N
25	N	N	S	S	S	S	N	N
26	N	N	N	N	N	N	N	N
27	N	N	N	N	N	N	N	N
30	N	N	N	N	S	S	S	N
33	N	N	N	N	N	N	N	N
34	N	N	N	N	S	N	N	N
35	N	N	N	N	N	N	N	N
36	N	S	N	S	S	S	S	N
37	S	N	S	S	S	S	S	S
38	N	N	N	N	N	N	N	N
43	N	N	N	N	S	S	S	S
44	N	N	N	N	N	N	N	N
47	N	N	N	N	N	N	N	N
50	N	N	N	N	N	S	S	N
51	N	N	N	N	S	S	N	N

Número	D.R	Lacri	Edema	Anafilaxia	SA	Balões	Dentista	Gineco	Uro	Luvas
1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	S	S	N	S	S	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
10	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S
11	S	S	N	S	S	S	N	N	N	S
12	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
15	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
17	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
28	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
29	N	N	S	N	S	S	N	N	N	N
31	N	N	S	N	S	S	S	N	N	S
32	S	N	S	N	S	S	N	N	N	S
39	N	S	S	S	S	S	N	N	N	S
40	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N
41	S	S	S	N	S	S	N	N	N	S
42	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N
45	S	N	S	S	S	S	N	N	S	S
46	S	S	S	N	S	S	N	N	N	S
48	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S
49	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S
4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	S	S	N	S	S	N	N	N	S
20	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
21	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
22	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
23	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
24	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S
25	N	S	N	N	S	S	S	N	N	S
26	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
27	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
30	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N
33	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
34	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S
35	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
36	S	N	S	N	S	S	N	N	N	S
37	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S
38	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
43	N	N	S	S	S	S	N	S	N	S
44	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
47	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
50	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
51	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N

8 REFERÊNCIAS

1. Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. *Rev Portug Imunoalergol.* 2012; 20(3):173-92.
2. Ferreira MB. Introdução e nota histórica. *Rev Portug Imunoalergol.* 2005; 13(Suppl 1):5-8.
3. Condemni JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110(2 Suppl):S107-10.
4. Niggemann B. IgE-mediated latex allergy--an exciting and instructive piece of allergy history. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(7):997-1001.
5. Pires G, Gaspar A, Marques S. Alergia ao látex na criança. In: Rosado Pinto J, Morais-Almeida M (Eds.). *A criança asmática no mundo da alergia.* Oeiras: Euromedice; 2003. p. 459-64.
6. Geller M, Paiva TCB, Geller P. Alergia ao Látex Mediada por IgE em Centro Cirúrgico. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 1997; 20(5):166-8.
7. Fernandes AC, Bitu SOB, Violante Jr FH. Alergia ao Látex em Pacientes Portadores de Mielomeningocele. *Rev Bras Ortop.* 2006; 41(6):217-20.

8. Lopes I. Manifestações clínicas. *Rev Portug Imunoalergol.* 2005; 13(5):19-22.
9. Stern G. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochensh.* 1927; 6:1096-7.
10. Grimm A. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochensh.* 1927; 6:1479.
11. Miyoshi E, Soares ISC, Suchek JS, Ruiz Neto PP. Alergia ao látex: complicação anestésica cada vez mais frequente. Relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol.* 1999; 49:108.
12. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol.* 1979; 101(5):597-8.
13. Gaspar A, Pires G. Alergia ao látex: sensibilização sem clínica e reactividade cruzada - Que implicações? *Rev Portug Imunoalergol.* 2002; 10:159-62.
14. Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact dermatitis.* 1987; 17(5):270-5.
15. Carvalho F. Diagnóstico imunoalergológico. *Rev Portug Imunoalergol.* 2005; 13:27-30.
16. Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(2):347-51.

17. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Lanuza A, Munoz A, Estornell F, García-Ibarra F. Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. *J Pediatr*. 2002; 140(3):370-2.
18. Blumchen K, Bayer P, Buck D, Michael T, Cremer R, Fricke C, Henne T, Petters H, Hofmann U, Keil T, Schalausd M, Wahn U, Niggemann B. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy*. 2010; 65(12):1585-93.
19. Niggemann B, Breiteneder H. Latex allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 121(2):98-107.
20. Binkley HM, Schroyer T, Catalano J. Latex allergies: a review of recognition, evaluation, management, prevention, education, and alternative product use. *J Athl Train*. 2003;38(2):133-40.
21. Gaspar A. Alergenios do latex: padrões de sensibilização. *Rev Portug Imunoalergol*. 2005; 13(1):13-7.
22. Sa AB, Mallozi MC, Sole D. Alergia ao látex: atualização. *Rev Bras Alergia Immunopatol*. 2010; 33(5):173-83.
23. Cabanes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustin P, Blanco C, Dominguez J, Lázaro M, Leonart R, Méndez J, Nieto A, Rodríguez A, Rubia N, Tabar A, Beitia JM, Dieguez MC, Martínez-Cócera C, Quirce S; Committee of Latex Allergy; SEAIC. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(5):313-30.

24. World Health Organization, International Union of Immunological Societies. Allergen nomenclatures. Disponível em: <<http://www.allergen.org/index.php2015>>. Acesso em 2 ago 2015.
25. Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G, Yeang HY, Arif SA, Hamilton RG, Sander I, Lundberg M, Brüning T. 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.
26. Rozynek P, Rihs HP, Gaspar A, Bruning 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.
27. Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, Niggemann B, Scheiner O, Breiteneder H. 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.
28. Liss GM, Sussman GL. Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med*. 1999; 35(2):196-200.
29. Rodrigues Alves R, Uva AS, Lima M, Santos MC, Ferreira MB, Barbosa MP. Alergia ao látex em profissionais de saúde hospitalares. *Rev Portug Imunoalergol*. 2008; 16:349-76.

30. Sparta G, Kemper MJ, Gerber AC, Goetschel P, Neuhaus TJ. Latex allergy in children with urological malformation and chronic renal failure. *J Urol*. 2004; 171(4):1647-9.
31. World Health Organization. World Atlas of birth defects, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/genomics/about/en/spinabifida.pdf>>. Acesso em: 10 ago 2015.
32. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Cianferoni A, Danti AD, Mercurella A, Voericco A. Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. *J Urol*. 1998; 160(5):1775-8.
33. Pires G, Morais-Almeida M, Gaspar A, Godinho N, Calado E, Abreu-Nogueira Rosado-Pinto J. Risk factors for latex sensitization in children with spina bifida. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002; 30(1):5-13.
34. 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.
35. 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 allergen extracts. *Br J Dermatol*. 2012; 166(3):518-24.

36. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, Hamilton R, Murphy K, Bernstein C, Arif SA, Beredts 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(3):610-6.
37. 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.
38. Szepfalusi Z, Seidl R, Bernert G, Dietrich W, Spitzauer S, Urbanek R. Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. *TJ Pediatr*. 1999; 134(3):344-8.
39. Eiwegger T, Dehlink E, Schwindt J, Pomberger G, Reider N, Frigo E, Rokitansky AM, Urbanek R, Szépfalusi Z]. Early exposure to latex products mediates latex sensitization in spina bifida but not in other diseases with comparable latex exposure rates. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36(10):1242-6.
40. Connealy BD, Northrup H, Au KS. Genetic variations in the GLUT3 gene associated with myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(3):305 e1-8.
41. Mazon A, Nieto A, Estornell F, Nieto A, Reig C, Garcia-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.

42. Niggemann B, Buck D, Michael T, Wahn U. Latex provocation tests in patients with spina bifida: who is at risk of becoming symptomatic? *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(4 Pt 1):665-70.
43. Niggemann B, Bauer A, Jendroska K, Wahn U. Latex allergy as a cause of eosinophilia in cerebrospinal fluid in a child with a ventricular shunt. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100(6 Pt 1):849-50.
44. Hochleitner BW, Menardi G, Haussler B, Ulmer H, Kofler H, Reider N. Spina bifida as an independent risk factor for sensitization to latex. *J Urol.* 2001;166(6):2370-3.
45. 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(6 Pt 1):741-6.
46. 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; 16:73-92.
47. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacquemarcq O, Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy.* 2005; 60(6):828-34.
48. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, Gréang JL, Malinovsky JM, Demoly P. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29(3):429-51.

49. Chong YY, Caballero MR, Lukawska J, Dugue P. Anaphylaxis during general anaesthesia: one-year survey from a British allergy clinic. *Singapore Med J.* 2008; 49(6):483-7.
50. Fernandes AC, Ramos ACR, Casalis MEP (Eds.). *AACD Medicina de reabilitação: princípios e prática.* São Paulo: Artes Médicas; 2007.
51. Degenhardt P, Golla S, Wahn F, Niggemann B. Latex allergy in pediatric surgery is dependent on repeated operations in the first year of life. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(10):1535-9.
52. Yassin MS, Lierl MB, Fischer TJ, O'Brien K, Cross J, Steinmetz C. Latex allergy in hospital employees. *Ann Allergy.* 1994; 72(3):245-9.
53. Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101(1 Pt 1):24-7.
54. Tarlo SM, Wong L, Roos J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85(3):626-31.
55. Eubanks JD, Cheruvu VK. Prevalence of sacral spina bifida occulta and its relationship to age, sex, race, and the sacral table angle: an anatomic, osteologic study of three thousand one hundred specimens. *Spine.* 2009; 34(15):1539-43.

56. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). *Sistema de Informações sobre nascidos vivos (SINASC)*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov1994>>. Acesso em 7 jul 2015.
57. Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD. Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51(RR-13):9-11.
58. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):993-1004.
59. Silva AR, Cruz AA, Kober A, Pastorino A, Yang AC, Carvalho BTC, et al. *IgE - da síntese à prática clínica. Em comemoração aos 40 anos da descoberta da IgE*. São Paulo: Rosconi; 2008.
60. Abbas AK, Lichtan AH. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
61. Ott H, Schroder 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.

62. 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.
63. Bueno de Sa A, Camilo Araujo RF, Cavalheiro S, Carvalho Mallozi M, Sole D. Profile of latex sensitization and allergies in children and adolescents with myelomeningocele in Sao Paulo, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23(1):43-9.
64. Slater JE, Mostello LA, Shaer C. Rubber-specific IgE in children with spina bifida. *J Urol.* 1991; 146(2 (Pt 2)):578-9.
65. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ.* 1998; 316(7136):989-91.
66. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.
67. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42(6):992-8.
68. Mazon A, Nieto A, Pamies R, Felix R, Linana JJ, Lanuza A, Caballero L, Estonell 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(4):688-92.

-
69. Rendeli C, Nucera E, Ausili E, Tabacco F, Roncallo C, Pollastrini E, Scorzoni M, Schiavino d, Cardarelli M, Pietrini D, Patriarca G. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *child Nerv Syst.* 2006; 22(1):28-32.
 70. 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(8):934-9.
 71. Nieto A, Estornell F, Mazon A, Reig C, Nieto A, Garcia-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.
 72. 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.
 73. Yeh WS, Kiohara PR, Soares IS, Carmona MJ, Rocha FT, Galvao CE. Prevalence of sensitivity signals to latex in meningomyelocele patients undergoing multiple surgical procedures. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012; 62(1):56-62.
 74. Mali S. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Essays Res.* 2012; 6(2):124-33.
 75. Gold M, Swartz JS, Braude BM, Dolovich J, Shandling B, Gilmour RF. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87(3):662-6.

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A, Veltroni M, Mugnaini L, Cianferoni A, et al. Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101(5):621-5.
80. Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92(1 Pt 1):16-8.
81. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold r, Fuchs t, Laubstein B, Lichka g, Pietzyk PM, Rakosko J, Richter G, Ruëff F. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis .* 1997; 37(5):200-9.

82. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(10):1597-601.
83. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5(4):309-16.
84. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87(1 Pt 1):129-30.
85. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy*. 1997; 52(4):404-10.
86. Makinen-Kiljunen S. Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex: characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93(6):990-6.
87. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, Chang NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26(4):416-22.
88. Capriles-Hulett A, Sanchez-Borges M, Von-Scanzoni C, Medina JR. 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(1):62-4.

89. Gaspar A, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Pires G, Morais-Almeida M. Hev b 5: latex allergen implicated in clinically relevant cross-reactivity with manioc. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(6):450-1.
90. Garnier L, Selman L, Rouzaire P, Bouvier M, Roberts O, Bèrard F, Bienvenu J, Bienvenu F. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy clin Immunol*. 2012; 44(2):73-9.
91. Nel A, Gujuluva C. Latex antigens: identification and use in clinical and experimental studies, including crossreactivity with food and pollen allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81(5 Pt 1):388-96.
92. Yassin MS, Sanyurah S, Lierl MB, Fischer TJ, Oppenheimer S, Cross J, O'Brien K, Steinmetz C, Khoury J. Evaluation of latex allergy in patients with meningomyelocele. *Ann Allergy*. 1992; 69(3):207-11.
93. Valls A, Pascual CY, Caballero MT, Martin Esteban M. [Latex allergy]. *Allergol Immunopathol*. 2004; 32(5):295-305.
94. Woods JA, Lambert S, Platts-Mills TA, Drake DB, Edlich RF. Natural rubber latex allergy: spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Emerg Med*. 1997; 15(1):71-85.

APÊNDICE

Apêndice A - Aceite da publicação

De: "Canadian Journal of Anesthesia" <em@editorialmanager.com>

Para: "joaquim edson vieira" <joaquimev@usp.br>

Enviadas: Terça-feira, 15 de Dezembro de 2015 12:57:03

Assunto: Acknowledgement of Receipt

Dear Dr. vieira:

We acknowledge, with thanks, receipt of the revised version of your manuscript, "Latex sensitization in patients with myelomeningocele undergoing urological procedures: prevalence and associated factors", submitted to the Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. The manuscript number is CAAN-D-15-00626R1.

You may check the status of your manuscript at any time by accessing the following web site: <http://caan.edmgr.com/>

Your username is: joaquimev

Your password is: available at this link

http://caan.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=joaquim&lastname=vieira&email_address=joaquimev@usp.br

We will inform you of the Editor's decision as soon as possible.

Best regards,

Carolyn Gillis

Editorial Assistant

Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie

St. Boniface Hospital, University of Manitoba

CR3008-369 Tache Avenue

Winnipeg, MB, Canada R2H 2A6

Phone: (450)-477-7607

Fax: (450)-477-8472

E-mail: cja_office@cas.ca

P.S.: If your manuscript is accepted for publication in the Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, you may wish to have it published with open access in our Open Choice program. For information about the Open Choice program, please access the following URL:

<http://www.springer.com/openchoice>.

De: em@editorialmanager.com

Enviada: Segunda-feira, 7 de Março de 2016 10:56

Para: isilviasoares@uol.com.br

Assunto: Decision on your Manuscript #CAAN-D-15-00626R3

You are being carbon copied ("cc:d") on an e-mail "To" "joaquim edson vieira"

joaquimev@usp.br

CC: isilviasoares@uol.com.br, clovis@usp.br, maria.carmona@incor.usp.br,

mfvane@uol.com.br

Ref: CAAN-D-15-00626R3

Title: Latex sensitization in patients with myelomeningocele undergoing urological procedures: prevalence and associated factors

Dear Dr. vieira:

Thank you for sending us a polished revision of your manuscript with the accompanying letter detailing your changes in response to our editorial review. You have addressed the issues raised during our review process in a thoughtful manner, and I am very pleased to inform you that your article is now accepted for publication.

At this stage of the publication process, your article will advance to technical copy editing, formatting, and typesetting. Our publisher and the online corrections team at Springer Science + Business Media LLC will be communicating with you regarding page proofs and author corrections of the formatted article.

Your article will be published online ahead of print within 2-3 weeks of article proofing and final corrections. Please note that your article will be fully citeable by its unique digital object identifier (DOI), and the electronic version will be considered the publication of record. For your referencing purposes, the official publication date is the online publication date that appears on SpringerLink and the printed version of the Journal. After release of the printed version, your article can also be cited by the page and issue number.

Again, I thank you for your important contribution to the Journal. We at the Journal welcome further contributions from you and your colleagues.

Yours sincerely,

Gregory L. Bryson, MD, MSc
Deputy Editor-in-Chief
Canadian Journal of Anesthesia