

IgE, IgG4 e IgA específicas na alergia ao látex

Specific IgE, IgG4, and IgA in latex allergy

Laila S. Garro¹, Marcelo V. Aun¹, Antônio A. Motta¹, Jorge Kalil¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

Objetivo: A alergia ao látex é considerada um problema mundial de saúde por estar associada a reações potencialmente fatais. O objetivo principal deste estudo é identificar fatores clínico-laboratoriais associados à sensibilização e alergia ao látex, avaliando as concentrações de IgE, IgG4 e IgA específicas nestas condições. **Métodos:** Estudo observacional transversal em uma coorte de 400 crianças e adolescentes com defeito do fechamento do tubo neural. Os pacientes realizaram entrevista clínica e foram submetidos a coleta de sangue periférico para a detecção dos níveis séricos de IgE, IgG4 e IgA específicas para látex. As prevalências de sensibilização e alergia ao látex foram calculadas e as variáveis clínico-laboratoriais coletadas foram analisadas. **Resultados:** A prevalência de sensibilização e de alergia ao látex em pacientes com defeito de fechamento do tubo neural foi de 33,2% e 12,2%, respectivamente. As manifestações clínicas de alergia ao látex mais frequentes foram as cutâneas (79,6%), mas anafilaxia foi observada em 4,75% dos pacientes. Os fatores clínico-cirúrgicos associados à alergia ao látex foram identificados e um escore de sintomas para rastrear os pacientes foi desenvolvido. A concentração de IgE sérica específica para látex $\geq 0,77$ kUA/L tem boa acurácia para diferenciar os pacientes sensibilizados assintomáticos dos alérgicos. As dosagens de IgE sérica específica para alérgenos recombinantes também apresentaram boa acurácia no diagnóstico da alergia. **Conclusões:** Maior concentração de IgE específica para látex e Hevb5, menor concentração de IgG4 específica para látex e escore de sintomas $\geq 40\%$ estiveram associados com alergia ao látex.

Descritores: Látex, biomarcadores, alergia, anafilaxia, IgE, IgG4, IgA, alérgenos, anticorpos específicos, sensibilização, história natural, tolerância, espinha bífida, defeito de fechamento do tubo neural.

ABSTRACT

Objective: Latex allergy is considered a global health problem because it is associated with life-threatening reactions. The main objective of this study was to identify clinical and laboratory factors associated with sensitization and allergy to latex, assessing the concentrations of latex-specific IgE, IgG4, and IgA. **Methods:** This was an observational study of a cohort of 400 children and adolescents with neural tube closure defect. Patients underwent a clinical interview and had their blood drawn for the measurement of serum levels of latex-specific IgE, IgG4, and IgA. The prevalence rates of sensitization and allergy to latex were calculated, and clinical and laboratory variables were analyzed. **Results:** The prevalence rates of sensitization and allergy to latex in patients with neural tube closure defects were 33.2 and 12.2%, respectively. Cutaneous manifestations of latex allergy were the most common ones (79.6%), but anaphylaxis was observed in 4.75% of the patients. Clinical and surgical factors associated with latex allergy were identified, and a symptom scoring system was developed as a screening tool. A latex-specific IgE concentration ≥ 0.77 kUA/L showed good accuracy to differentiate between asymptomatic sensitization and allergy. The measurement of specific IgE to recombinant allergens also showed good accuracy in the diagnosis of allergy. **Conclusions:** Higher concentrations of latex-specific IgE and Hevb5, lower concentrations of latex-specific IgG4, and a symptom score $\geq 40\%$ were associated with latex allergy.

Keywords: Latex, biomarkers, allergy, anaphylaxis, IgE, IgG4, IgA, allergens, specific antibodies, sensitization, natural history, tolerance, spina bifida, neural tube closure defect.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP.

Este trabalho foi agraciado com o **Prêmio Oswaldo Seabra de 2013** (melhor trabalho na categoria Pesquisa em Alergia Clínica) durante o XL Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia.

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):99-108.

Introdução

A alergia ao látex é considerada um problema mundial de saúde por estar associada a reações potencialmente fatais, constituindo-se a segunda causa de anafilaxia perioperatória em algumas casuísticas¹. Embora a prevalência de sensibilização ao látex seja estimada em 1% da população geral, ela pode chegar a 72% em grupos de risco específicos²⁻⁶. Enquanto em diversos países a prevalência de alergia ao látex diminuiu abruptamente após medidas de prevenção, em outros a exposição ao látex ainda é rotina no meio intra e extra-hospitalar, mesmo entre os grupos de risco. O látex também está presente em diversos materiais de uso diário, como preservativos, balões, brinquedos, chupetas, entre outros^{7,8}.

Os principais grupos de risco para a alergia ao látex são os pacientes submetidos a múltiplas cirurgias, como os portadores de espinha bífida (defeito de fechamento do tubo neural – DFTN); profissionais expostos ao látex, onde trabalhadores da área da saúde representam o maior grupo de risco; os operários da indústria do látex; e os trabalhadores da plantação da árvore da borracha^{2,7,8}. O DFTN, com incidência na população mundial de aproximadamente 1/1.000 nascidos vivos, é uma má formação complexa do tubo neural, onde ocorre uma falha na fusão dos elementos posteriores da coluna vertebral, causando a falta de fechamento do canal vertebral e displasia da medula espinhal². Os estudos associam a alta prevalência de alergia ao látex no DFTN à precocidade da primeira cirurgia, número de cirurgias realizadas com frequente exposição aos alérgenos das luvas, exposição meníngea ao látex, predisposição genética, e mecanismos neuroimunes alterados^{2,7-14}.

As alergias ao látex desencadeadas por mecanismo de hipersensibilidade tipo I são mediadas pela IgE, com ativação de mastócitos tissulares e basófilos sanguíneos que desgranulam liberando mediadores responsáveis pela reação. Atualmente existem 14 alérgenos do látex identificados e caracterizados, os quais foram denominados de Hevb1 a Hevb14⁸. Os alérgenos principais na sensibilização dos pacientes com DFTN são os Hevb1, Hevb3 e Hevb7^{8,15,16}. As manifestações clínicas são imediatas, podendo variar desde um prurido local até episódios de choque anafilático e morte.

O estudo dos pacientes com DFTN permite a análise da história natural da alergia ao látex, que pode inclusive ser utilizada como modelo para a compreensão de outros processos alérgicos. Os objetivos deste trabalho são:

- determinar as prevalências de sensibilização e alergia ao látex nos pacientes com defeito de fechamento do tubo neural;
- identificar fatores clínico-laboratoriais associados à sensibilização e alergia ao látex, pesquisando níveis de IgE específica ao latex e seus alérgenos que possam discriminar sensibilização e alergia ao látex;
- identificar fatores clínico-laboratoriais associados à tolerância ao desenvolvimento de alergia ao látex, analisando a participação da IgG4 e IgA específicas neste processo.

Métodos

Estudo observacional em uma coorte de 400 crianças e adolescentes, entre zero e 18 anos, que apresentam defeito de fechamento do tubo neural (DFTN) e estão em seguimento na Associação de Assistência à Criança Deficiente – AACD. O projeto foi realizado no período entre 2010 e 2012 após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa.

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os responsáveis das crianças responderam questionário específico desenvolvido para avaliar alergia ao látex, alergia alimentar e história pessoal e familiar de atopia. A história clínica também analisou as características do DFTN apresentado pelos pacientes e os procedimentos terapêuticos realizados no seu manejo. As principais variáveis analisadas no interrogatório foram: existência e idade de início de manifestações clínicas relacionadas à exposição ao látex; existência e data de diagnóstico de alergia ao látex prévio; idade de início de cirurgias, quantidade e quais os tipos; presença de hidrocefalia e derivação ventrículo peritoneal; presença de bexiga neurogênica, vesicostomia e realização de cateterismo intermitente; contato com objetos e produtos médico-hospitalares de látex; história pessoal e familiar de atopia; presença de alergia alimentar; classificação do grau e o tipo de defeito de fechamento do tubo neural.

Após a entrevista médica e a revisão do prontuário, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue periférico para a detecção, através da metodologia ImmunoCap®, dos níveis séricos de:

- IgE total;
- IgE específica para látex e seus alérgenos (Hevb1, Hevb3, Hevb5, Hevb6.01, Hevb6.02, Hevb8, Hevb9, Hevb11);
- IgG 4 específica para látex;

– IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*.

O ensaio quantitativo imunoenzimático “ImmunoCAP®”, que foi realizado em uma máquina UniCAP® system 250 (Phadia, Suécia), tem a capacidade de medir valores de IgE total e específica a partir de 2 kU/L e 0,10 kUA/L, respectivamente. Entretanto, conforme padronização internacional, os valores de IgE específica sérica para látex e/ou alérgenos do látex foram considerados positivos quando maiores que 0,35 kUA/L, e os pacientes que apresentaram estes níveis de anticorpos foram denominados sensibilizados¹⁷. Em relação à IgG4 específica para látex, as amostras foram diluídas na proporção 1:2 devido a alta concentração deste anticorpo no soro humano e níveis maiores do que > 1,5 mgA/L puderam ser detectados. Um subgrupo de 86 pacientes dentre os 400 incluídos no estudo também realizou dosagem sérica de IgA específica para látex. Os pacientes foram classificados como atópicos quando apresentavam IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Blomia tropicalis* $\geq 0,35$ kUA/L.

De acordo com a história clínica e o valor da IgE sérica específica para látex, os pacientes foram divididos em quatro grupos: pacientes assintomáticos e não sensibilizados (controle negativo); pacientes sintomáticos, mas sem evidência de sensibilização; pacientes assintomáticos e sensibilizados (grupo sensibilizado assintomático); e pacientes sensibilizados e sintomáticos (grupo alérgico).

A partir dos dados obtidos, as prevalências de sensibilização e alergia ao látex nesta população foram calculadas e os fatores clínico-laboratoriais associados à doença foram identificados. Considerando-se o estudo um modelo natural de exposição alérgica, também foram determinados fatores clínico-laboratoriais associados à indução de tolerância, destacando-se os níveis de IgG4 e IgA séricas específicas.

Análise estatística

Os dados contínuos, semicontínuos e semicategóricos foram inicialmente comparados com a Curva Normal pelo teste de Distância K-S e de Shapiro e classificados quanto a normalidade pela aderência à Curva de Gauss. Os dados não paramétricos foram representados por mediana de quartis inferior e superior e comparados entre si através do teste de Mann-Whitney para duas amostras. Os dados

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

Os dados contínuos, semicontínuos e semicategóricos foram categorizados obedecendo a Curva ROC. Quando havia assimetria significativa para os dados, a soma da especificidade e sensibilidade foi utilizada para obter o ponto de corte para a categorização dos dados. Áreas sob a curva $\geq 0,7$ foram consideradas indicativas de boa acurácia.

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

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

Resultados

Estabeleceu-se uma coorte de 400 pacientes com DFTN, a maior descrita na literatura até o momento para estudar a história natural da alergia ao látex. Duzentos e um pacientes (50,2%) eram do sexo feminino. Quanto a idade, 25 pacientes (6,25%) tinham menos de 1 ano, com mediana de 5 meses (4-7), e 375 pacientes (93,75%) tinham 1 ano ou mais, com mediana de 8,42 anos (5,5-11,42).

Noventa e um pacientes (22,7%) relataram sintomas desencadeados pelo contato com látex, incluindo 21 pacientes (5,2%) com 52 episódios de anafilaxia, distribuídos em 41 (78,8%) ocorridos em ambiente extra-hospitalar e 11 (21,1%) em ambiente intra-hospitalar.

Sessenta e nove pacientes (17,2%) afirmaram já terem recebido diagnóstico prévio de alergia ao látex por médico. Destes, apenas 43 pacientes (62,3%) já haviam sido submetidos a coleta de sangue para dosagem de IgE sérica específica para látex e/ou realizado teste epicutâneo com o alérgeno. A mediana do número cirurgias que estes pacientes realizaram antes do diagnóstico de alergia ao látex era de 4 cirurgias (3-6).

A presença de sensibilização, isto é, positividade da IgE sérica específica para látex ocorreu em 133

pacientes (33,2%). Neste grupo, 49 pacientes (12,2%) apresentaram sintomas de hipersensibilidade imediata frente à exposição ao látex, sendo diagnosticados como alérgicos ao látex; e 84 pacientes (21,0%) eram assintomáticos quando expostos ao látex, sendo considerados apenas sensibilizados ao látex. Os 267 pacientes (66,7%) restantes, que não apresentavam sensibilização, foram divididos em outros dois grupos, o grupo controle negativo, assintomático e sem sensibilização, e os pacientes apenas sintomáticos, sem sensibilização, totalizando os 4 grupos (Figura 1).

No grupo alérgico, a principal manifestação clínica foi cutânea, sendo a urticária de contato a mais frequente (Tabela 1). Com o intuito de rastrear os pacientes de risco para o desenvolvimento de alergia ao látex, um escore de sintomas foi elaborado, onde o peso para os sintomas foram estabelecidos segundo suas sensibilidades na detecção da doença. A avaliação dos sinais e sintomas no escore deve ser calculada segundo a Tabela 2. Valores $\geq 40\%$ no escore de sintomas estão associados com diagnóstico de alergia ao látex ($p = 0,002$).

Na comparação do grupo controle negativo e alérgico, os fatores clínico-cirúrgicos associados à

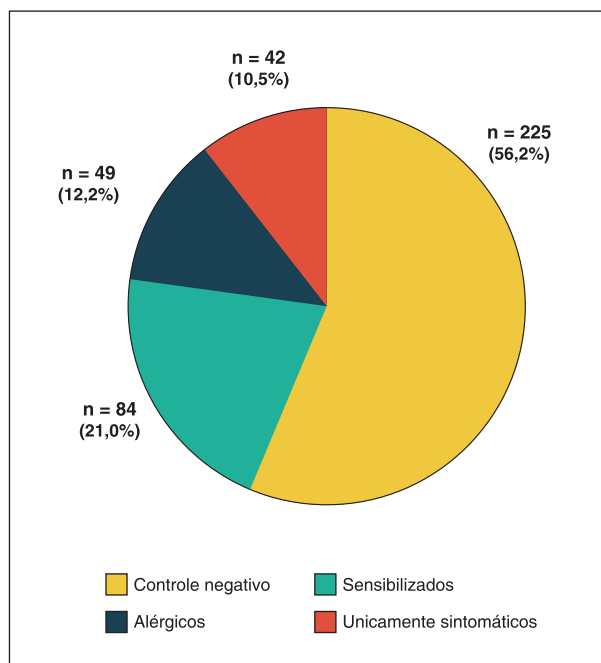


Figura 1

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

Tabela 1

Manifestações clínicas de alergia ao látex (n = 49)

Sistemas envolvidos e total de pacientes n (%)	Tipos de manifestações clínicas pela exposição ao látex	Frequência de sintomas	
		n	(%)
Nasal 24 (49,0%)	Espirros	15	30,6
	Rinorreia	6	12,2
	Prurido	18	36,7
	Congestão	12	24,5
Ocular 25 (51,0%)	Prurido	22	44,9
	Eritema conjuntival	24	49,0
	Edema palpebral	14	28,6
Cutâneo 39 (79,6%)	Prurido	20	40,8
	Urticária de contato	33	67,3
	Urticária difusa	6	12,2
	Angioedema	17	34,7
Orofaringe 6 (12,2%)	Prurido	2	4,1
	Rouquidão	3	6,1
	Sufocamento	3	6,1
	Insuficiência respiratória	0	0
Pulmonar 10 (20,4%)	Tosse	2	4,1
	Broncoespasmo	3	6,1
	Dispneia	9	18,4
	Opressão torácica	1	2,0

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

Tabela 2

Escore dos sintomas

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

alergia ao látex foram: maior idade, precocidade e número de cirurgias, presença e tempo de uso de derivação ventrículo-peritoneal (DVP), presença e duração de vesicostomia, uso de cateterismo vesical intermitente e história pessoal de doenças atópicas, destacando-se rinite ($p < 0,003$), conjuntivite ($p < 0,003$) e alergia alimentar ($p < 0,038$). Por outro lado, os pacientes que realizaram a primeira cirurgia com ≥ 1 ano de vida apresentaram menor prevalência de alergia ao látex ($p < 0,026$).

Alguns fatores apresentaram boa acurácia para o diagnóstico de alergia ao látex: mediana da idade ≥ 10 anos, tempo de uso de DVP ≥ 10 anos, tempo de uso de cateterismo vesical intermitente ≥ 5 anos, número total de cirurgias ≥ 5 , número de cirurgias ortopédicas e neurocirurgias ≥ 3 (Tabela 3). A presença de história de dermatite atópica ($p < 0,002$), número total de cirurgia ≥ 4 e número de

neurocirurgias ≥ 3 distinguiram os pacientes apenas sensibilizados dos alérgicos, que são sensibilizados e sintomáticos (Tabela 4).

Enquanto a positividade da IgE sérica específica para látex ocorreu em 133 pacientes (33,2%), a positividade para os alérgenos individualizados do látex ocorreu em 94 pacientes (23,5%) para rHevb1, em 44 pacientes (11,0%) para rHevb3, em 41 pacientes (10,3%) para rHevb5, em 44 pacientes (11,0%) para rHevb6.01, em 38 pacientes (9,5%) para rHevb6.02, em 3 pacientes (0,8%) para rHevb8, em 8 pacientes (2,0%) para rHevb 9 e em 46 pacientes (11,5%) para rHevb11. A IgE específica para rHevb1 foi a que demonstrou melhor acurácia para diagnóstico de alergia ao látex de acordo com área sob a curva ROC de 0,908 ($p < 0,0001$), com concentração de corte de 0,185 kUA/L, sensibilidade 81,6% e especificidade 97,3% (Tabela 5).

Tabela 3

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

Controle negativo x Alérgicos	Acurácia (ASC)	Valor p	Nota de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Idade ≥ 1 ano	0,69	< 0,0001	10 anos	69,4	69,5
Número total de cirurgias	0,83	< 0,0001	5	55,1	84,9
Número de cirurgias ortopédicas	0,70	< 0,0001	3	48,7	85,4
Número de neurocirurgias	0,71	< 0,0001	3	68,8	67,8
Tempo de DVP	0,70	0,001	10 anos	64,5	74,4
Tempo de cateterismo vesical	0,62	0,044	5 anos	58,1	67,8

ASC = área sob a curva, DVP = derivação ventrículo-peritoneal.

Tabela 4

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

Sensibilizado x Alérgicos	Acurácia (ASC)	Valor p	Nota de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Idade ≥ 1 ano	0,60	0,050	10 anos	69,4	55,4
Idade da primeira cirurgia < 1 dia (horas)	0,74	0,005	11 horas	72,2	76,7
Número total de cirurgias	0,65	0,003	4	77,6	50,6
Número de neurocirurgias	0,63	0,015	3	47,9	77,8

ASC = área sob a curva.

Tabela 5

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

Alérgenos recombinantes do látex	ROC (ASC)	Valor p	Concentração de corte IgE específica sérica (kUA/L)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
IgE rHevb1	0,91	< 0,0001	0,18	81,6	97,3
IgE rHevb3	0,76	< 0,0001	0,10	55,1	96,0
IgE rHevb5	0,73	< 0,0001	0,15	46,9	98,7
IgE rHevb6.01	0,78	< 0,0001	0,14	57,1	98,7
IgE rHevb6.02	0,75	< 0,0001	0,10	53,1	96,4
IgE rHevb8	0,54	0,399	–	–	–
IgE rHevb9	0,55	0,248	–	–	–
IgE rHevb11	0,67	< 0,0001	0,11	45,0	89,0

ASC = área sob a curva.

Os pacientes alérgicos ao látex, além de apresentarem IgE específica para este alérgeno, apresentam níveis maiores de IgE total ($p < 0,0001$), de IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* ($p = 0,011$) e *Blomia tropicalis* ($p = 0,006$), e de IgG4 específica para látex ($p < 0,0001$), quando comparados com os pacientes não sensibilizados e assintomáticos (controle negativo).

A concentração de corte da IgE sérica específica para látex em 0,77 kUA/L foi o valor com melhor acurácia na diferenciação entre os pacientes alérgicos e os sensibilizados assintomáticos ($p < 0,0001$). A concentração foi estabelecida pela curva ROC com a área sob a curva de 0,77, sensibilidade de 89,9% e especificidade de 52,4% (Figura 2). As concentrações das IgE séricas específicas para alérgenos isolados do látex foram maiores nos pacientes alérgicos do que nos sensibilizados assintomáticos, sendo a diferença entre as médias geométricas estatisticamente significantes para rHevb 5 ($p 0,004$), rHevb 6.01 ($p 0,009$), rHevb 6.02 ($p 0,002$), e rHevb 11 ($p 0,044$), embora nenhuma com acurácia para serem utilizadas isoladamente (Tabela 6 e 7).

Os pacientes alérgicos em relação aos sensibilizados assintomáticos apresentaram maiores concentrações de IgE específica para o látex ($p = 0,002$) e maior razão IgE/IgA específicas ($p = 0,0094$). As concentrações de IgG4 e IgA específicas, assim como a razão IgE/IgG4 específicas não foram estatisticamente diferentes.

Na análise de regressão logística, as dosagens de IgE séricas específica para rHevb1 ($p < 0,0001$) e rHevb5 ($p = 0,002$) estiveram associadas à alergia ao látex em relação ao grupo controle negativo. Na comparação dos grupos alérgicos e sensibilizados assintomáticos, a dosagem de IgE sérica específica para rHevb5 e a positividade do escore clínico $\geq 40\%$ mostraram associação positiva com alergia ao látex em relação ao grupo sensibilizado ($p < 0,0001$ e $p = 0,035$, respectivamente). Em contrapartida, a IgG4 sérica específica para látex mostrou associação negativa ($p = 0,048$).

Discussão

Apesar da prevalência de alergia ao látex ter reduzido abruptamente em diversos países após medidas de prevenção, no Brasil a doença ainda ocorre em frequência significativa, pois a exposição ao látex é rotina no meio intra e extra-hospitalar, mesmo entre os grupos de risco, trazendo para os

pacientes a chance de reações potencialmente fatais, como anafilaxia. Embora haja conscientização sobre o problema na AACD, as medidas de prevenção primária ainda não foram implementadas, existindo apenas um adequado programa de prevenção secundária que merece destaque. Por outro lado, o estudo dos pacientes na AACD permite a análise da história natural da alergia ao látex, que pode inclusive ser utilizada como modelo para a compreensão de outros processos alérgicos.

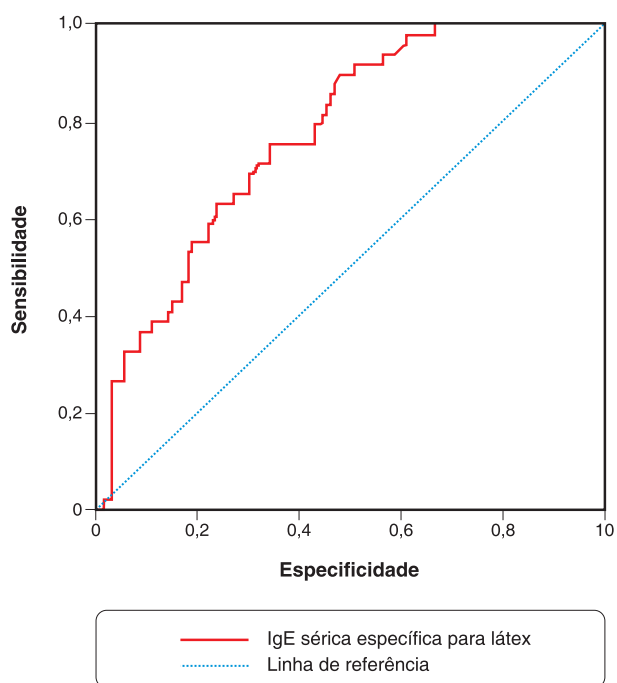


Figura 2

Representação gráfica da acurácia da IgE sérica específica para látex

As prevalências de sensibilização e de alergia ao látex observadas nos pacientes com defeito de fechamento do tubo neural foram de 33,2% e 12,2%, respectivamente. Ou seja, 21,0% dos pacientes são apenas sensibilizados ao látex. Em relação aos 66,7% dos pacientes que não se sensibilizaram, 56,2% são assintomáticos, e 10,5% sintomáticos. A metodologia e o tamanho amostral do presente estudo contribuíram para a aferição adequada destas taxas, que apresentam grande variação em estudos nacionais e internacionais^{2,3,5,6,8,18}.

Tabela 6

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

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

IgE (kUA/L), IgG4 (mgA/L), IgE total(kU/L).

Dados expressos em média geométrica e percentis 25-75. Análise pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 7

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

Alérgenos recombinantes do látex	ROC (ASC)	Valor p	Concentração de corte IgE específica sérica (kUA/L)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
IgE rHevb1	0,58	–	–	–	–
IgE rHevb3	0,53	–	–	–	–
IgE rHevb5	0,63	0,015	18,2	30,6	95,2
IgE rHevb6.01	0,63	0,016	1,05	36,7	90,5
IgE rHevb6.02	0,64	0,006	0,48	40,8	86,9
IgE rHevb8	0,50	–	–	–	–
IgE rHevb9	0,49	–	–	–	–
IgE rHevb11	0,58	–	–	–	–

ASC = área sob a curva.

As manifestações clínicas de alergia ao látex mais frequentes foram as cutâneas (79,6%), sendo a urticária de contato a mais prevalente (67,3%). Episódios de anafilaxia associados à exposição ao látex foram observados em 19 pacientes (4,75%). Observamos que a grande heterogeneidade de sintomas relacionados à hipersensibilidade imediata pelo látex dificulta a avaliação clínica e o rastreamento da população de risco. Na prática clínica, muitos sintomas são inespecíficos e podem ser hipervalorizados ou hipovalorizados. Deste modo, muitas vezes o diagnóstico de alergia ao látex só é feito após reações anafiláticas graves, potencialmente fatais.

Neste contexto, devido à grande variabilidade de manifestações clínicas associadas à alergia ao látex, desenvolvemos um escore de sintomas que tem o objetivo de, a partir da entrevista clínica, diferenciar os pacientes com maior risco de apresentarem alergia ao látex. A avaliação clínica pelo escore de sintomas demonstrou que pontuação $\geq 40\%$ da pontuação máxima está associada à alergia ao látex, com boa especificidade. Os pacientes apenas sintomáticos sem sensibilização (10,5%) foram reavaliados utilizando-se o escore de sintomas, e nenhum deles teve pontuação $\geq 40\%$, sugerindo que seus sintomas fossem falsos positivos para alergia ao látex.

Comprovou-se associação de muitas das diversas variáveis clínicas e cirúrgicas pesquisadas com alergia ao látex, corroborando estudos prévios^{2,3,10-14,19}. Estas variáveis analisaram a quantidade e via de exposição ao látex, a época da vida do paciente em que ela ocorre, além de fatores predisponentes. De maneira geral, quanto maior e mais precoce ocorre a exposição alérgica, maior a chance de sensibilização. Por outro lado, observamos que embora os pacientes alérgicos sejam submetidos a cirurgias mais precocemente do que os controles negativos, eles são operados, em média, algumas horas mais tarde do que os sensibilizados assintomáticos. Também sabe-se que uma exposição excessiva repetitiva pode induzir tolerância imune²⁰.

A presença de atopia e de doenças atópicas, assim como maiores concentrações de IgE total, estiveram associadas à sensibilização e alergia ao látex, resultado compatível com a literatura^{3,9,21}. A dermatite atópica foi mais prevalente nos pacientes alérgicos do que nos sensibilizados assintomáticos.

A dosagem de IgE sérica específica para látex teve alta sensibilidade para detecção de alergia ao látex, e a concentração de corte de melhor acurácia para diferenciar os pacientes sensibilizados assintomáticos

dos alérgicos foi de 0,77 kUA/L. As dosagens de IgE sérica específica para alérgenos recombinantes do látex, principalmente Hevb1, também apresentaram boa acurácia no diagnóstico de alergia ao látex. As melhores concentrações que discriminaram os pacientes alérgicos dos sensibilizados assintomáticos foram: IgE Hevb5 (18,25 kUA/L), IgE Hevb6.01 (1,055 kUA/L), IgE Hevb6.02 (0,480 kUA/L). A importância de estudos que definam níveis de IgE sérica específica que sejam preditores de doença é bem ilustrada na alergia alimentar²²⁻²⁵.

Associado às concentrações de IgE específica para látex, a dosagem de IgE específica para Hevb5 em conjunto com o escore de sintomas $\geq 40\%$ auxiliam na avaliação de pacientes sensibilizados, com objetivo de determinar prognóstico e taxa de risco para alergia ao látex. A dosagem de outras IgEs específicas só tem relevância na identificação dos pacientes mais propensos a apresentarem manifestações clínicas graves quando expostos ao látex ou a desenvolverem síndrome látex-fruta.

Apesar da exposição frequente ao látex desde o nascimento, nem todos os pacientes com DFTN expostos aos alérgenos desenvolverão sensibilização ou alergia ao látex. O desenvolvimento de tolerância imunológica pode estar relacionado a este fato, semelhante ao que se tem observado em estudos com imunoterapia e alergia alimentar e a *Hymenoptera*^{20,26}. Observamos que a IgG4 específica e a razão IgE/IgA específicas estiveram associadas à ausência de sintomas nos pacientes sensibilizados, embora com baixos valores preditivos. Estes anticorpos participam dos mecanismos de tolerância, mas também marcam exposição antigênica e estão presentes em indivíduos alérgicos^{20,27-29}.

O estudo atual identificou fatores clínicos, cirúrgicos e laboratoriais associados à sensibilização e alergia ao látex em pacientes com DFTN. Estabeleceu concentrações de corte de IgE sérica específica para látex e alérgenos do látex que diferenciam os pacientes sensibilizados e alérgicos ao látex. A pesquisa também avaliou o comportamento da IgG4 e IgA específicas para látex como fator de proteção associado à ausência de sintomas.

Os resultados obtidos neste trabalho contribuem para o conhecimento de biomarcadores humorais envolvidos com sensibilização, alergia e tolerância ao látex e permite o desenvolvimento de uma rotina no rastreio de alergia ao látex baseada em dados clínicos e laboratoriais.

Referências

- Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):366-73.
- Fernandes AC, Bitu SOB, Violante Júnior FH. Alergia ao látex em pacientes portadores de mielomeningocele. *Rev Bras Ortop*. 2006;41(6):217-20.
- 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. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2013;23(1):43-9.
- 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.
- 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.
- YehWSC, Kiohara PR, Soares ISC, Carmona MJC, Rocha FT, Galvao CES. Prevalence of sensitivity signals to latex in meningomyelocele patients undergoing multiple surgical procedures. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(1):56-62.
- Garpar A, Faria E. Alergia ao látex. *Rev Portug Imunoalergol*. 2012;20(3):173-92.
- Cabanes N, Igea JM, la Hoz de B, Agustin P, Blanco C, Dominguez J, et al. Latex allergy: Position Paper. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2012;22(5):313-30.
- Rendeli C, Nucera E, Ausili E, Tabacco F, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(1):28-32.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pires G, Morais-Almeida M, Gaspar A, Godinho N, Calado E, Abreu-Nogueira J, et al. Risk factors for latex sensitization in children with spina bifida. *Allergologia et Immunopathologia*. 2002;30(1):5-13.
- Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, Niggemann B, Scheiner O, et al. Hev b 7 is a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):621-7.
- Peixinho CM, Tavares-Ratado P, Gabriel MF, Romeira AM, Lozoya-Ibanez C, Taborda-Barata L, et al. 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.
- Johansson SG, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Methodology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy*. 1988;6(2):93-139.
- 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. *ANAI*. 1995;75(1):62-4.
- Buck D, Michael T, Wahn U, Niggemann B. Ventricular shunts and the prevalence of sensitization and clinically relevant allergy to latex in patients with spina bifida. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(2):111-5.
- Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy*. 2012;68(2):161-70.
- 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.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1413-7.
- Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):683-6.
- Ford LS, Bloom KA, Nowak-Wegczyn AH, Shreffler WG, Masilami M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):180-6.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19.
- Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med*. 2012;18(5):736-49.
- Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Juan M, Alsina L, Martin-Mateos MA, Plaza AM. Serum allergen-specific IgA is not associated with natural or induced tolerance to egg in children. *Allergy*. 2013;in press.
- Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1315-9.
- van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204-12.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Pedro Giavina-Bianchi
E-mail: pbianchi@usp.br