

Alergia ao látex - Mesa Redonda

Alergia ao látex: sensibilização sem clínica e reactividade cruzada - que implicações?

ÂNGELA GASPAR*, GRAÇA PIRES*

INTRODUÇÃO

A alergia ao látex é uma entidade clínica emergente, representando um importante problema de saúde, particularmente em grupos populacionais seleccionados, denominados de risco. O principal grupo de risco para sensibilização ao látex é constituído pelas crianças com espinha bífida, com valores de prevalência de 18 a 73%. Outras patologias malformativas congénitas, nomeadamente anomalias urológicas e gastrointestinais, condicionando de igual modo múltiplas e precoces intervenções cirúrgicas representam também grupos de risco. Os profissionais de saúde, especialmente os que trabalham em blocos operatórios, constituem outro importante grupo de risco, com uma prevalência de sensibilização de 3 a 17%. Os operários da indústria de látex, bem como os trabalhadores das plantações da árvore da borracha, responsáveis pela colheita da seiva, apresentam prevalências de sensibilização variando entre 6 a 11%. No âmbito da exposição ocupacional, o tempo de contacto e o grau da exposição representam os principais factores de risco para a sensibilização. A atopia e a existência de eczema das mãos parecem também predispor para a sensibilização ao látex.

As manifestações clínicas de alergia ao látex são reacções de hipersensibilidade de tipo imediato, IgE-mediadas, habitualmente variáveis consoante a via de exposição e a concentração de alergenos a que o indivíduo está exposto. O contacto directo com os alergenos do látex por exposição cutânea, oral, vaginal ou rectal, pode provocar quadros de urticária e angioedema, podendo também originar reacções sistémicas graves. A inalação de partículas de látex aerossolizadas no ar ambiente, pode originar quadros de rinite, conjuntivite e asma. A maioria dos casos descritos de anafilaxia ocorreram durante a realização de intervenções cirúrgicas e durante actos médicos

realizados em ambulatório, envolvendo exposição das mucosas a produtos com látex, como colocação de cateteres (ex. clisteres opacos), exames ginecológicos e tratamentos dentários.

SENSIBILIZAÇÃO SEM CLÍNICA: QUAL A EVOLUÇÃO?

A história natural da sensibilização ao látex, sem clínica, permanece por esclarecer. Naturalmente, os estudos prospectivos disponíveis na literatura que avaliam a evolução de doentes sensibilizados ao látex fazem-no sob medidas de evicção... No entanto, vários autores têm procurado identificar factores de risco para o aparecimento de sintomatologia relacionada com o contacto com látex em indivíduos sensibilizados, comparando grupos de indivíduos sensibilizados com e sem clínica, nos vários grupos populacionais de risco.

Nas crianças com espinha bífida, assim como com outras patologias congénitas malformativas, o número elevado de cirurgias, habitualmente mais de 8, é consensualmente aceite como principal factor de risco para alergia ao látex.^{1, 2, 3} Outros factores são referidos, tais como existência de derivação ventrículo-peritoneal,² atopia,^{1, 2} valor mais elevado de IgE específica^{1, 2, 3, 4} e de IgE total,⁴ e sensibilização a alimentos com reactividade cruzada descrita com látex.⁴

É controverso se a existência de derivação ventrículo-peritoneal constitui por si só um factor de risco, ou se este maior risco está relacionado com o número mais elevado de cirurgias a que estas crianças são submetidas. A hipótese do contacto meníngeo precoce com as luvas de látex justificar uma maior probabilidade de alergia é apoiada por Niggemann, pela publicação de um caso clínico em que se documenta a produção local de IgE específica para látex no líquido cefalo-raquidiano de uma criança com derivação ventrículo-peritoneal.⁵

Em relação à variável atopia, alguns autores sugerem não ser a atopia factor de risco para alergia ao látex, mas pelo contrário a existência de sensibilização ao látex ser

* Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

um factor predisponente para o desenvolvimento de atopia. A exposição precoce a um alérgeno potente como o látex nos primeiros dias de vida constituiria um estímulo para resposta de perfil Th2, favorecendo o aparecimento de sensibilização a aeroalérgenos comuns.

De igual forma, é controverso se a alergia ao látex precede ou é consequente ao aparecimento da alergia alimentar...

Na área ocupacional, alguns autores têm procurado avaliar uma eventual relação entre a concentração dos alérgenos do látex no ar ambiente e o aparecimento dos sintomas, nomeadamente respiratórios e oculares. Baur et al⁶ estudaram 145 profissionais de saúde, tendo identificado como factor de risco para aparecimento de sintomas nos indivíduos sensibilizados ao látex a exposição a uma concentração igual ou superior a 0.6 ng/m³ de partículas de látex no ar ambiente. Salienta-se que as concentrações mais elevadas foram encontradas em áreas hospitalares em que eram usadas luvas com pó lubrificante e sem sistemas de ventilação eficazes.

Como referimos, alguns autores têm estudado prospectivamente a evolução de indivíduos sensibilizados ao látex após a instituição de medidas de evicção. Alguns destes resultados são muito encorajadores, documentando mesmo a perda da sensibilização em alguns, embora raros, casos. Outros resultados são mais decepcionantes, descrevendo em alguns casos o aumento da sensibilização e mesmo o aparecimento de clínica, apesar das medidas preventivas instituídas. Os autores advogam essencialmente três mecanismos explicativos para a manutenção da exposição, mesmo com a instituição rigorosa de medidas de evicção: 1. exposição a partículas de látex em suspensão no meio hospitalar; 2. exposição através da ingestão de alimentos com reactividade cruzada com látex; 3. colocação prévia do dispositivo de derivação ventrículo-peritoneal utilizando luvas de látex, com consequente manutenção deste alérgeno no dispositivo. Assim, a eficácia das medidas preventivas, mesmo quando meticulosas, permanece por esclarecer, particularmente quando esta actuação é feita em indivíduos já sensibilizados e não a um nível de prevenção primária.

Cremer et al⁷ incluíram em estudo prospectivo, com duração média de cerca de 2 anos, 67 indivíduos com espinha bífida, dos quais 37 estavam sensibilizados ao látex. Foram instituídas medidas de evicção intra e peri-operatórias. Em 18 doentes os níveis de IgE específica, apesar de submetidos a cirurgias, diminuíram, tendo mesmo ocorrido negatificação em ⁵, correspondendo estes casos a doentes inicialmente com valores baixos de IgE específica (classe ≤ 2). Em 6 doentes os níveis de IgE específica mantiveram-se sem alteração, e em 13 aumentaram. Em 4 indivíduos houve desenvolvimento de sensibilização *de novo* ao látex, salientando as dificuldades inerentes à instituição rigorosa de medidas de evicção.

Mais recentemente, Reider et al⁸ obtiveram resultados semelhantes, num estudo prospectivo mais alargado, com

duração de cinco anos, englobando 100 crianças com derivação ventrículo-peritoneal, das quais 30 estavam sensibilizadas ao látex. Após a instituição das medidas de evicção foi possível documentar em 20 destas crianças a diminuição dos níveis de IgE específica (considerando que houve declínio quando ocorreu variação de pelo menos uma classe), 7 mantiveram-se sem variação e 3 aumentaram os níveis de IgE específica. Em 6 crianças houve desenvolvimento de sensibilização *de novo* ao látex.

Reforçando as dificuldades na realização de medidas de evicção rigorosas, quer a nível hospitalar, quer nas actividades diárias no domicílio, Mazón et al⁹ em estudo prospectivo com 2 anos de duração englobando 68 crianças com espinha bífida, das quais 18 estavam sensibilizadas ao látex, 6 com clínica e 12 assintomáticas na exposição a este alérgeno, constataram que 3 destas 12 crianças desenvolveram clínica, apesar da instituição de medidas preventivas.

Na área da exposição ocupacional, Hamilton et al¹⁰ estudaram a evolução de profissionais de saúde sensibilizados ao látex após a instituição de medidas de evicção. Foram incluídos no estudo 20 anestesistas com sensibilização documentada por testes cutâneos por *prick* ou por doseamento sérico de IgE específica. Nos 16 anestesistas com determinação de IgE específica, antes e após medidas preventivas, observaram uma diminuição dos níveis em 14 e manutenção em 2. Nos 18 anestesistas com avaliação por testes cutâneos, observaram uma diminuição da reactividade cutânea em 6, e aumento da reactividade em 4.

Algumas dúvidas permanecem: Até que ponto é possível a evicção rigorosa do contacto com alérgenos do látex? Não constituirá o recurso ao hospital por si só uma causa de insucesso destas medidas? Até que ponto são eficazes as medidas de evicção quando os doentes se encontram já sensibilizados, embora ainda sem clínica? Se em alguns casos pontuais foi documentada a perda da sensibilização com medidas de evicção, nos vários estudos prospectivos podemos constatar casos em que apesar destas medidas há aumento da sensibilização e mesmo aparecimento de clínica... E mesmo nas raras situações em que ocorreu perda da sensibilização, o que acontecerá se houver novo contacto? Recentemente alguns autores têm publicado casos em que o contacto accidental após período de evicção é causa de reacção clínica mais grave...¹¹

Nos grupos de elevado risco parece claro que a nossa atitude terá de ser a prevenção primária. Todas as crianças com espinha bífida, ou outra patologia malformativa grave urológica ou gastrointestinal, deverão efectuar evicção de material contendo látex desde o nascimento, com particular ênfase nas intervenções cirúrgicas.¹² Nos profissionais de saúde, particularmente trabalhadores do bloco operatório e técnicos de laboratório, deverá ser promovido o uso generalizado de luvas sem pó lubrificante.¹³

REACTIVIDADE CRUZADA: QUAIS AS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS?

Em determinados grupos de risco, particularmente nos profissionais de saúde, a alergia alimentar a frutos e outros vegetais com reactividade cruzada com látex é frequente, e potencialmente fatal. Pelo contrário, nas crianças com espinha bífida a prevalência de alergia alimentar é baixa, e quando ocorre raramente é causa de reacções alérgicas graves. A explicação para as diferenças encontradas entre os grupos de risco, quer quanto à prevalência quer quanto à gravidade da alergia alimentar, reside provavelmente nos diferentes perfis de sensibilização alérgica, variando consoante a via de exposição ao látex.¹⁴

Segundo o Comité Internacional de Nomenclatura de Alergenos, 11 alergenos do látex identificados e caracterizados foram denominados de *Hev b 1* a *Hev b 11* (Tabela 1).¹⁵ Nos doentes com espinha bífida os alergenos *major* do látex são o *Hev b 1* ou factor de alongamento da borracha (IgE específica presente em 81 a 100% destes doentes), o *Hev b 3* (IgE específica presente em 76 a 85%) e o *Hev b 4* (IgE específica presente em 77%). Nos profissionais de saúde os alergenos *major* do látex são o *Hev b 2* (IgE específica presente em 56 a 60% destes doentes), *Hev b 4* (IgE específica presente em 65%), *Hev b 5* (IgE específica presente em 92%), a proheveína ou *Hev b 6.01* (IgE específica presente em 84%) e a heveína ou *Hev b 6.02* (IgE específica presente em 88%).

A clássica "síndrome látex-frutos" que ocorre em doentes alérgicos ao látex, foi inicialmente descrita com abacate, castanha e banana. Desde então vários autores, em sucessivos trabalhos de investigação, têm descrito múltiplos frutos e outros vegetais, que comprovadamente apresentam reactividade cruzada com látex e que se encontram referidos na Tabela 2. Destes, pela sua importância na nossa população, salientamos: kiwi, ananás, manga, maracujá, papaia, figo, melão, pêssago, alperce, ameixa, uva, tomate, batata, espinafre e cereais (trigo-mourisco). Foi ainda descrita reactividade cruzada com pólenes de ambrósia, gramíneas e bétula, e com fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium*) - (Tabela 1).

A reactividade cruzada é um conceito imunológico que pressupõe a existência de dois alergenos que são reconhecidos pelo mesmo anticorpo. A ocorrência de reactividade cruzada é explicada pela existência de homologia estrutural entre estes, com presença de epítomos comuns, e é confirmada pela realização de estudos de inibição.

As denominadas proteínas-de-defesa ou PR (*pathogenesis-related proteins*) são proteínas do sistema de defesa das plantas, responsáveis pela protecção contra várias agressões, nomeadamente infecções (vírus, bactérias e fungos) e agentes ambientais físicos e químicos. Encontram-se presentes em várias plantas não relacionadas botanicamente, sendo actualmente consideradas panalergenos responsáveis pelas manifestações clínicas de reactividade cruzada. A heveína, alergeno *major* do

Tabela 1

Nomenclatura	Nome	Peso molecular	Significado	Reactividade cruzada
<i>Hev b 1</i>	REF (factor de alongamento da borracha)	14.6 kDa	alergeno major	
<i>Hev b 2</i>	β-1,3-glucanase	35.1 kDa	alergeno major (PS)	com glucanase da banana e tomate
<i>Hev b 3</i>	REF-like	23-27 kDa	alergeno major (EB)	
<i>Hev b 4</i>	Componente da microhélix	50-57 kDa	alergeno major	
<i>Hev b 5</i>	Proteína ácida do látex	16 kDa	alergeno major (PS)	com proteína ácida do kiwi
<i>Hev b 6.01</i>	Proheveína	20 kDa	alergeno major (PS)	com quitinase da classe I do abacate, castanha e banana
<i>Hev b 6.02</i>	Heveína (domínio N-terminal da proheveína)	4.7 kDa	alergeno major (PS)	com quitinase da classe I do abacate, castanha e banana
<i>Hev b 6.03</i>	Domínio C-terminal da proheveína	14 kDa	alergeno major (PS)	
<i>Hev b 7</i>	Patatina-like	42.9 kDa	alergeno minor	com patatina da batata e tomate
<i>Hev b 8</i>	Profilina do látex	13.9-15.7 kDa	alergeno minor	com profilina da banana e pólenes de ambrósia, gramíneas e bétula
<i>Hev b 9</i>	Enolase do látex	47.7 kDa	alergeno minor	com enolase do tomate e fungos (<i>Cladosporium</i>)
<i>Hev b 10</i>	Superóxido dismutase	22.9 kDa	alergeno minor	com fungos (<i>Aspergillus fumigatus</i>)
<i>Hev b 11</i>	Quitinase da classe I	33 kDa	alergeno minor	com quitinase da classe I do abacate, castanha e banana

PS = profissionais de saúde; EB = indivíduos com espinha bífida

látex em profissionais de saúde, tem sido largamente responsabilizada pela síndrome látex-frutos. Por estudos de inibição foi comprovada a existência de reactividade cruzada com quitinasas da classe I, identificadas como alergen *major* de frutos como abacate, castanha e banana. Outras PR presentes no látex, tais como a β -1,3-glucanase (*Hev b 2*), a patatina (*Hev b 7*), a enolase (*Hev b 9*) e a quitinase da classe I do látex (*Hev b 11*), têm também sido implicadas na reactividade cruzada com alimentos de origem vegetal observada nos doentes alérgicos ao látex (Tabela 1). Estas proteínas são inactivadas pelo calor, justificando a ausência de sintomatologia após ingestão dos alimentos cozidos.¹⁶

Outro grupo importante de proteínas que tem sido implicado na reactividade cruzada são as profilinas, proteínas do citoesqueleto que regulam a polimerização da actina, encontrando-se em diversos tecidos vegetais. A profilina do látex apresenta homologia com profilinas de outras plantas, nomeadamente da banana e dos pólenes de ambrósia, gramíneas e bétula. As profilinas são responsáveis por uma forte sensibilização, mas com fraca correlação clínica, não existindo na maioria das vezes sintomatologia clínica associada.

O reconhecimento da existência de reactividade imunológica cruzada entre látex e alimentos reveste-se de enorme importância clínica, dada a possibilidade de reacções alérgicas graves. Em todos os doentes sensibilizados ao látex devem ser investigadas reacções adversas a frutos e outros alimentos com reactividade cruzada (Tabela 2). Igualmente, em todos os indivíduos com existência prévia de manifestações com qualquer um destes alimentos deve ser investigada a alergia ao látex. A realização de testes cutâneos por *prick* para estes alimentos deve constar da abordagem diagnóstica dos doentes com sensibilização ao látex. No caso do extracto comercial ser negativo e persistir a suspeita clínica, ou no

caso de este não estar disponível, os testes cutâneos deverão ser realizados com o alimento em natureza. A evicção total dos alimentos a que o indivíduo esteja sensibilizado, mesmo no caso de não haver ainda documentada clínica com a ingestão, deverá ser a atitude a tomar. Idealmente, em indivíduos em elevado risco para alergia alimentar, tais como profissionais de saúde com alergia ao látex, pelo risco de anafilaxia como primeira manifestação clínica, deverá ser indicada a evicção dos frutos com reactividade cruzada descrita com látex.

BIBLIOGRAFIA

1. Mazón A, Nieto A, Estornell F et al. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:600-4
2. Niggemann B, Buck D, Michael T et al. Latex provocation tests in patients with spina bifida: who is at risk of becoming symptomatic? *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:665-70
3. Degenhardt P, Golla S, Wahn F et al. Latex allergy in pediatric surgery is dependent on repeated operations in the first year of life. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1535-9
4. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E et al. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:681-6
5. Niggemann B, Bauer A, Jendroska K et al. Latex allergy as a cause of eosinophilia in cerebrospinal fluid in a child with a ventricular shunt. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:849-50
6. Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:24-7
7. Cremer R, Hoppe A, Kleine-Diepenbruck U et al. Longitudinal study on latex sensitization in children with spina bifida. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:40-3
8. Reider N, Kretz B, Menardi G et al. Outcome of a latex avoidance program in a high-risk population for latex allergy - a five-year follow-up study. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:708-13
9. Mazón A, Nieto A, Linana JJ et al. Latex sensitization in children with spina bifida: follow-up comparative study after two years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:207-10
10. Hamilton RG, Brown RH. Impact of personal avoidance practices on health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:839-41
11. Spickett GP, Wright LJ. Risks of latex avoidance. *Allergy.* 2002;57:180
12. Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hoppe A et al. Latex allergy in spina bifida patients - prevention by primary prophylaxis. *Allergy.* 1998;53:709-11
13. Tarlo SM, Easty A, Eubanks K et al. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:628-33
14. Woolhiser MR, Munson AE, Meade BJ. Immunological responses of mice following administration of natural rubber latex proteins by different routes of exposure. *Toxicol Sci.* 2000;55:343-51
15. Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:S33-9
16. Sánchez-Monge R, Blanco C, Perales AD et al. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:190-5

Tabela 2 - Alimentos com reactividade cruzada com látex (comprovada por estudos de inibição)

FRUTOS	Abacate Banana Castanha Ananás Manga Kiwi Maracujá Papaia Figo Melão Pêssego Alperce Ameixa Uva Lichia Anona Jujuba Acerola
OUTROS VEGETAIS	Tomate Batata Mandioca Espinafre Trigo-mourisco Pimentão doce

Evicção alérgica: Que material sem látex há disponível? O que seria desejável?

SUSANA MARQUES, FRANCISCA CARVALHO*

INTRODUÇÃO

O látex natural é obtido da árvore *Hevea brasiliensis*, sendo posteriormente submetido a vários processos físicos e químicos com vista à obtenção de propriedades adequadas de elasticidade e resistência.

O aumento da prevalência e gravidade das reacções alérgicas ao látex está provavelmente associado a uma multiplicidade de factores, nomeadamente a um melhor reconhecimento desta patologia, a alterações no processo de fabrico resultando num aumento do conteúdo alergénico dos produtos contendo látex e sobretudo ao aumento significativo da utilização de produtos com látex nos cuidados de saúde, visando a prevenção de infecções virais e levando inevitavelmente a uma maior exposição ao látex por parte dos profissionais de saúde e doentes.

O látex tem sido o material de escolha em cuidados de saúde dadas as suas propriedades de flexibilidade, durabilidade e protecção barreira. Para além do material médico tal como luvas, algalias, sondas, entre outros, um elevado número de produtos de uso corrente tais como luvas domésticas, preservativos, materiais de desporto, balões, chuchas e tetinas, são também fabricados com látex.

O látex apresenta várias proteínas com potencial alergénico, encontrando-se actualmente caracterizados 11 alergénios (*Hev b1 a Hev b11*).¹ O alergénio mais prevalente nos profissionais de saúde é o *Hev b5*, sendo o que se encontra em maior quantidade nas luvas com pó lubrificante e com alto teor de proteínas.²

PREVENÇÃO

A terapêutica desta patologia consiste essencialmente na evicção alérgica, sendo imprescindível reconhecer os materiais que contêm látex na sua composição.

A prevenção primária desempenha um papel fundamental, focando essencialmente duas vertentes, a actuação a nível industrial, visando a diminuição da alergenidade dos produtos contendo látex, e a evicção do contacto com látex nos indivíduos pertencentes a grupos de alto risco. A actuação ao nível do fabrico dos produtos contendo látex é importante, nomeadamente diminuindo os níveis proteicos, adicionando alcalase (enzima proteolítica) que diminui o conteúdo proteico de

1-1,8% para 0,8-0,9%, re-centrifugando o látex ou adicionando amónia na fase inicial do fabrico.

Ainda no âmbito da prevenção primária, como anteriormente referido, é prioritário a identificação dos indivíduos que pertencentes a grupos de alto risco, nomeadamente doentes com espinha bífida ou outras malformações congénitas (particularmente urológicas), frequentemente sujeitos a várias cirurgias e procedimentos invasivos, e profissionais de saúde atópicos e/ou com eczema das mãos, nos quais deve ser evitado o contacto com produtos contendo látex.

As luvas com baixo teor alergénico têm níveis de proteínas extracionáveis < a 50 ug/g e baixos níveis de químicos aceleradores, e o uso destas luvas diminui a incidência de alergia ao látex.³

A presença de pó lubrificante nas luvas provoca maior quantidade de partículas de látex no ar ambiente⁴ e aumento da sintomatologia nos doentes alérgicos. O uso generalizado a nível hospitalar de luvas sem pó lubrificante contribui para a diminuição da incidência de sensibilização ao látex e do início de clínica nos doentes assintomáticos.⁵

Os doentes com alergia ao látex, devem usar sempre produtos sem látex. No nosso país existem disponíveis luvas sem látex fabricadas em vinil, neoprene e nitrilo, apresentando o nitrilo um efeito barreira sobreponível ao látex, sendo por isso uma excelente alternativa.⁶ O nitrilo foi aprovado pela ASTM (*American Society for Testing Materials*) no protocolo "*Standard test method for resistance of materials used in protective clothing to penetration in blood-borne pathogens using Phi-X174 bacteriophage as a test system*". A nível hospitalar existem cada vez mais ao nosso dispor materiais sem látex, nomeadamente algalias, sondas naso-gástricas, catéteres, drenos, seringas, adesivos, entre outros, de várias marcas e fornecidas por várias empresas.

Os preservativos sem látex que existem no mercado nacional são fabricados em poliuretano e encontram-se à venda em farmácias com o nome de Durex Avanti®. Estudos comparativos entre o látex e o poliuretano evidenciaram que em termos de conforto⁷ e em termos de eficácia como método anticoncepcional⁸ são semelhantes, encontrando-se no entanto estudos controversos em relação à protecção da transmissão de doenças sexualmente transmissíveis.⁹⁻¹⁰ Importa no entanto não esquecer as óbvias limitações destes estudos e a subjectividade na avaliação e valorização dos resultados.

Relativamente às crianças com espinha bífida, segundo o "*Task Force on Allergic Reactions to Latex*" da AAAAI

* Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Pulido Valente, Lisboa

(*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*), desde o nascimento, os procedimentos médicos e cirúrgicos deverão ser efectuados num ambiente isento de látex, devendo ser sempre a primeira intervenção cirúrgica do dia. Estes cuidados diminuem a incidência de alergia ao látex neste grupo de risco.¹¹

Todos os indivíduos com alergia ao látex deverão possuir um certificado identificador da sua situação clínica. Os doentes com história de reacção anafiláctica devem ter disponível um kit de adrenalina para auto-administração, para situações de exposição accidental a produtos com látex.

BIBLIOGRAFIA

1. Kurup VP, Fink JN. The spectrum of immunologic sensitization in latex allergy. *Allergy*. 2001;56:2-12.
2. Sutherland MF, Drew A, Rolland JM, Slater JE, Suphioglu C, O'Hehir RE. Specific monoclonal antibodies and human immunoglobulin E show that *Hev b 5* is an abundant allergen in high protein powdered latex gloves. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32:583-9.
3. Mahler V, Fisher S, Fuchs T, et al. Prevention of latex allergy by selection of low allergen gloves. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30:509-20.
4. Heilman DK, Jones RT, Swanson MC, Yunginger JW. A prospective, controlled study showing that rubber gloves are the major contributor to latex aeroallergen level in the operating room. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98:325-30.
5. Hamilton RG, Brown RH. Impact of personal avoidance practices on health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105:839-41.
6. Poley GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1054-62.
7. Freziers RG, Walsh TL. Acceptability evaluation of a natural rubber latex, a polyurethane, and a new non-latex condom. *Contraception*. 2000;61:369-77.
8. Freziers RG, Walsh TL, Nelson AL, Clark VA, Coulson AH. Evaluation of the efficacy of a polyurethane condom: results from a randomized, controlled clinical trial. *Fam Plann Perspect*. 1999;31:81-7.
9. Rosemberg MJ, Waugh MS, Solomon HM, Lyszkowski AD. The male polyurethane condom: a review of current knowledge. *Contraception*. 1996;53:141-6.
10. Farr G, Katz V, Spivey SK, Amatya R, Warren M, Oliver R. Safety, functionality and acceptability of a prototype polyurethane condom. *Adv Contracept*. 1997;13:439-51.
11. Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. *J Pediatr*. 2002;140:370-2.

Imunoterapia específica: Vale a pena efectuar? Perspectivas futuras?

GRAÇA LOUREIRO*

INTRODUÇÃO

Desde a 1ª descrição de alergia ao látex em 1979, acumulam-se com frequência crescente, casos de alergia ao látex, a par da introdução massiva de produtos com este material, quer no ambiente laboral da saúde e outras áreas ocupacionais, quer no ambiente quotidiano. A ubiquidade do látex susceptibiliza qualquer indivíduo, no entanto, a alergia ao látex está associada a reconhecidos grupos de risco, designadamente os técnicos de saúde e os doentes submetidos a múltiplas cirurgias e/ou exames complementares de diagnóstico. À medida que se foi caracterizando esta entidade nosológica estabeleceram-se critérios de metodologia diagnóstica, mas a abordagem terapêutica permanece restrita à evicção alérgica, em termos consensuais. Recentemente, as estratégias terapêuticas foram revolucionadas com a introdução da imuno-

terapia específica com eficácia clínica comprovada. No entanto, o tratamento da alergia ao látex continua a ser um problema médico importante, uma vez que a metodologia terapêutica não está consensualmente adoptada.

MEDIDAS DE EVICÇÃO ALERGÉNICA

Durante anos, a evicção de produtos que contêm látex tem sido descrita como a única medida terapêutica a propor aos doentes. Os técnicos de saúde e doentes submetidos a múltiplas cirurgias e/ou exames complementares de diagnóstico, constituem os dois principais grupos de risco, nos quais devem recair as medidas de prevenção primária. Mas os doentes alérgicos ao látex também ocupam outras áreas laborais. A prevenção secundária visa a restrição de exposição destes doentes a qualquer produto contendo látex.

Nas duas últimas décadas, paralelamente à integração massiva do látex no ambiente hospitalar (luvas, máscaras, catéteres, etc) e noutras áreas laborais,

* Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

assiste-se à plena globalização dos produtos de látex no quotidiano extra-ocupacional (calçado, material desportivo, brinquedos como bolas e balões, preservativos, luvas domésticas, etc.).

No ambiente laboral, a evicção alérgica inclui a substituição dos produtos contendo látex, designadamente luvas, máscaras, catéteres, entre outros. Relativamente às luvas de látex, têm sido realizados estudos para esclarecer a eficácia dos vários produtos alternativos ao látex, nomeadamente o vinil, o nitrilo e o elastómero termoplástico. Em testes estáticos o vinil tem a mesma eficácia, no entanto em testes dinâmicos é francamente mais falível relativamente à propriedade de barreira, quando comparado com o látex. As luvas de nitrilo parecem ser uma boa alternativa ao látex, uma vez que são comparáveis em testes dinâmicos.

Mesmo admitindo a substituição do material com látex por alternativas eficazes em todo o ambiente hospitalar, com os custos que tal acarreta, a eliminação total da exposição ao látex é impossível, uma vez que as partículas de látex, aerotransportadas, se mantêm no ambiente, mantendo a exposição por via inalatória.

Em ambiente extra-hospitalar, multiplica-se a dificuldade em evitar a exposição alérgica, atendendo a que o látex está difundido na manufactura de inúmeros produtos, muitos dos quais sem etiquetagem correcta.

Rigorosamente, a evicção alérgica não visa exclusivamente o látex, mas também os alimentos que se reconhecem com reactividade cruzada. O síndrome látex-fruta, descrito em aproximadamente 52% dos alérgicos ao látex, constitui um problema médico importante, uma vez que mais de 20 alimentos (frutos ou plantas) estão descritos, sendo a banana, o abacate, o Kiwi e a castanha os mais frequentemente envolvidos, muitas vezes com tradução clínica de anafilaxia. Neste sentido, o problema da evicção alérgica constitui dimensões mal definidas e preocupantes.

Numa perspectiva global, as medidas de evicção alérgica orientam-se no sentido de prevenir da doença, de adaptação do estilo de vida/actividade laboral e de alerta para o risco de vida a que estes doentes estão sujeitos. De facto, a completa evicção alérgica é inexequível e restringir a terapêutica da alergia ao látex às medidas de evicção não é satisfatório, quer sob o ponto de vista médico, quer sob ponto de vista do doente.

MEDICAÇÃO NO TRATAMENTO DA ALERGIA AO LÁTEX

Têm sido descritos alguns casos de prescrição de anti-histamínicos e/ou corticóides para profilaxia de reacções adversas, em indivíduos alérgicos ao látex que vão ser submetidos a cirurgia, mas diferem relativamente à sua eficácia na prevenção e/ou modificação da gravidade dessas reacções. Como não há estudos realizados, o papel da medicação profiláctica permanece questionável.

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ALERGIA AO LÁTEX

Actualmente e em termos consensuais, apenas as medidas de evicção alérgica são consideradas a única terapêutica da alergia ao látex. Como a alergia ao látex tem um impacto socio-laboral importante, impõe-se a necessidade de ultrapassar a ineficácia das medidas de evicção alérgica e da terapêutica profiláctica. A imunoterapia surge como uma alternativa promissora, desde a 1ª descrição da sua eficácia e segurança. Até à data, são escassos os trabalhos que relatam a utilização da imunoterapia ao látex. Na sua maioria correspondem à descrição de casos clínicos, com apenas dois estudos controlados com placebo descritos.

Perante a diversidade das metodologias adoptadas nos escassos trabalhos relatados, algumas questões pertinentes se levantam. Esta revisão pretende analisar a metodologia dos diferentes autores (relativamente à eficácia, segurança, doses e esquema de hipossensibilização utilizados, bem como o tipo de doentes seleccionados) e ainda a sua aplicabilidade em termos consensuais.

EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA A LÁTEX

Todos os trabalhos publicados que relatam a utilização da imunoterapia ao látex, descrevem a sua eficácia. Uma das primeiras referências a hipossensibilização ao látex, foi apresentada por G. Toci *et al*, descrevendo a eficácia deste tratamento em três técnicos de saúde com alergia grave ao látex, que retornaram ao seu ambiente laboral após o tratamento. Em 1999 C. Pereira *et al* relata um caso de uma doente do sexo feminino, 31 anos de idade, radiologista, com história de rinoconjuntivite ocupacional com dois anos de evolução, urticária em áreas descobertas e anafilaxia com ingestão de castanhas e figos. O estudo imunoalergológico documentou uma reacção de hipersensibilidade tipo I. Inicia terapêutica de hipossensibilização com extracto de látex. Durante o curso da imunoterapia assistiu-se a uma regressão da sintomatologia clínica, tendo a doente retornado ao seu ambiente laboral impregnado de látex. A esta doente, associaram-se dois outros casos de alergia ocupacional ao látex: uma doente do sexo feminino, 36 anos de idade, auxiliar de acção médica, com rinoconjuntivite ocupacional e anafilaxia com ingestão de banana e durante um exame rectal; e outra doente do sexo feminino, 25 anos de idade, professora de natação, com rinoconjuntivite e anafilaxia com exposição a materiais com látex. Iniciaram o mesmo esquema de hipossensibilização. Em todos os casos, a eficácia da imunoterapia foi monitorizada e comprovada pela favorável evolução clínica descrita, associada à demonstração da redução da reactividade cutânea ao látex, acompanhada da diminuição dos níveis séricos de IgE específica e aumento da IgG4 específica ao látex e prova de provocação específica que foi negativa

(manuseamento de luvas de látex durante 15 minutos em cabine padronizada, 2m³ de volume e sistema de recirculação fechado de ar; monitorização durante 6 horas).

As três doentes permanecem submetidas a imunoterapia em fase manutenção. Leynadier *et al* publicou um estudo duplamente cego controlado com placebo, multicêntrico envolvendo 17 técnicos de saúde com alergia ao látex, randomizados em grupo com imunoterapia e em grupo placebo. A eficácia da imunoterapia foi documentada pela diferença estatisticamente significativa na diminuição da sintomatologia de rinoconjuntivite e da urticária (mas não da asma), no grupo activo comparativamente ao grupo placebo, associado a uma diminuição do score de consumo de medicamentos. Após 12 meses de tratamento foi realizada prova de provocação específica conjuntival que documentou a diminuição da reactividade ao alergénio. Posteriormente, Nucera *et al* apresenta o caso de uma estudante de medicina, com 23 anos, alérgica ao látex, submetida a imunoterapia específica ao látex, com eficácia traduzida pela redução da sintomatologia e da reactividade ao látex (prova de provocação). G. Patriarca *et al* relata a eficácia de hipossensibilização ao látex, com protocolo de exposição de contacto, em cinco técnicos de saúde alérgicos ao látex. Após 12 meses de tratamento, todos os doentes manipularam luvas de látex sem que ocorresse qualquer sintomatologia. Outro caso que relata a eficácia da imunoterapia é apresentado por M.E. Pedro *et al* descrevendo o caso de um adolescente com espinha bífida e alergia ao látex diagnosticada aos 12 anos de idade após anafilaxia durante uma intervenção cirúrgica com exposição a luvas de látex. Iniciou imunoterapia com administração de extracto de látex. Cumpriu 6 meses de tratamento com eficácia comprovada por diminuição da reactividade ao látex, documentada por diminuição da IgE específica, aumento da IgG4 específica e clinicamente, submetido a nova cirurgia ortopédica em ambiente não isento de látex, sem que ocorresse qualquer intercorrência. Um outro estudo, é realizado em 24 doentes alérgicos ao látex e apresentado por J. Sastre *et al*, no qual 16 desses doentes foram submetidos a tratamento activo. Ao fim de 6 meses, foi documentada a eficácia pela redução do score de sintomas na prova de provocação específica.

SEGURANÇA DA IMUNOTERAPIA COM LÁTEX

A par da eficácia, todos os autores apontam para a segurança do tratamento. C. Pereira *et al* descreve uma reacção sistémica no 1º caso com a dose de 0,5mg de proteína com posterior redução da dose para 0,35mg de proteína correspondendo à dose de manutenção, sem reacções adversas sistémicas posteriores. Em todas as doentes deste grupo, ocorreram reacções locais esporádicas, não se verificando outras reacções sistémicas. Paralelamente à monitorização clínica da segurança, procedeu-se à avaliação periódica de parâmetros

biológicos, englobando hemograma com fórmula leucocitária, provas hepáticas, função renal, ionograma, glicémia, proteinograma electroforético, imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM), fenotipagem linfocitária por citometria de fluxo (para anti-CD₂, CD₄, CD₈, CD₇, CD₂₉, CD₁₄ e CD₄₅RA). Em todas as determinações periódicas não se documentaram alterações, comprovando-se deste modo a segurança biológica do tratamento instituído.

Quanto ao estudo multicêntrico descrito por Leynadier *et al*, vários efeitos secundários foram relatados: reacções locais em 15% das administrações no grupo placebo; no grupo activo ocorreram reacções locais em 40%, rinite em 15%, asma em 2,7%, angioedema em 0,6% e anafilaxia em 0,3% das administrações. Mais relevante, estas reacções ocorreram tanto na fase de indução como na fase de manutenção. Os grupos de Toci, Nucera e de Patriarca não descrevem efeitos adversos, ainda que no grupo deste último só se faça referência ao manuseamento assintomático de luvas de látex ao fim de 12 meses de exposição por contacto progressiva, ficando em aberto a evolução clínica nesse período. Também no caso descrito por M.E. Pedro *et al*, não ocorreram reacções locais, mas ocorreram várias reacções sistémicas ainda que nenhuma grave. O grupo de J. Sastre descreve 5,7% de reacções sistémicas imediatas e 2,6% de reacções sistémicas tardias, no grupo activo, ainda que nenhum caso de anafilaxia seja relatado.

No global, todos os autores consideram o tratamento seguro.

ESQUEMA DE HIPOSENSIBILIZAÇÃO AO LÁTEX

Os diferentes casos apresentados descrevem a eficácia e segurança da imunoterapia específica no tratamento da alergia ao látex. Todos diferem na metodologia empregue, reflectindo a ausência de padronização na terapêutica de hipossensibilização ao extracto de látex, desde o extracto alergénico utilizado, à via de administração, dose inicial e de manutenção, esquema e duração de progressão e manutenção.

a) Extracto alergénico de látex

O extracto de látex utilizado pelos grupos de C. Pereira e de M.E. Pedro, foi preparado a partir de uma suspensão de partículas de látex em amónia por neutralização, semi-purificação e concentração (como descrito por Morales *et al*), sendo o extracto terapêutico (Alk-Abelló, Madrid) doseado em 10% de glicerol e 0.9% de tampão NaCl em 10 diluições, sendo a de maior potência 100 µg/ml. Os frascos foram rotulados como A' (0,01 µg/ml), A (0,1 µg/ml), B (1 µg/ml), C (10 µg/ml) e D (100 µg/ml). Os grupos de Nucera e de Sastre também utilizaram extracto de látex amoniado da Alk-Abelló, Madrid. Foram identificados neste extracto: Proheveína (Hev b 6.01), Hev b 1, Hev b 5, Hev b 2 e hevamina. O grupo de Toci utilizou extracto de latex não amoniado, não apresentando

no resumo publicado, informações adicionais acerca do extracto alergénico. No estudo multicêntrico do grupo de Leynadier *et al*, foram utilizados low ammoniated latex extracts (Stallergenes SA, Antony) utilizados habitualmente na metodologia diagnóstica (especificidade de 100% e sensibilidade de 93% quando utilizados na concentração de 100 IR unidades; descrito como contendo todos os epitopos de látex conhecidos).

b) Via de administração

Toci preferiu a via oral, Nucera preferiu a via sublingual, enquanto que os outros grupos optaram pela administração subcutânea do extracto alergénico. Patriarca admitiu mesmo uma via percutânea (contacto) para a administração de alergénio de látex.

c) Doses e esquema de imunoterapia

Os diferentes autores utilizaram dose inicial e de manutenção e esquema de progressão e manutenção diferentes. O quadro I representa sumariamente essas diferenças. É de referir apenas que C. Pereira *et al* adopta um esquema convencional, no 1º caso descrito, tendo sido modificado para um esquema *semirush*. Nas outras duas doentes descritas utilizou o esquema *semirush*.

DOENTES SELECCIONADOS

Todos os doentes seleccionados pertencem aos dois grupos de risco: técnicos de saúde e um adolescente com espinha bífida. Apenas uma doente (do grupo de C. Pereira) não pertence a nenhum destes grupos, mas sendo professora de natação, também neste caso, a alergia ao látex se trata de uma doença ocupacional.

IMUNOTERAPIA AO LÁTEX E REACTIVIDADE CRUZADA COM FRUTOS

Uma outra questão a ter em conta é a eficácia da imunoterapia ao látex no síndrome látex-fruta. Apenas C. Pereira faz referência, na descrição dos casos, à sintomatologia clínica com ingestão de frutos (no caso n.º 1, com ingestão de castanhas e figos, e o no caso n.º 2 com ingestão de banana). A par da eficácia da imunoterapia na sintomatologia e reactividade em exposição com látex, o autor descreve a favorável evolução clínica relativamente à ingestão de frutos (pois apesar da evicção, ocorreram episódios de ingestão acidental de frutos sem sintomatologia associada) e a diminuição da reactividade cutânea aos extractos comerciais dos referidos frutos.

IMUNOTERAPIA AO LÁTEX: VALE A PENA?

Até à data das publicações descritas, a imunoterapia com látex estava contraindicada em qualquer situação, argumentando-se com o elevado risco de reacções sistémicas. No entanto, os trabalhos publicados, além de demonstrarem a eficácia da terapêutica (apesar da

diversidade de metodologia) apontam para a segurança do referido tratamento. De todos os casos descritos, salientam-se os casos do grupo de C. Pereira e de M.E. Pedro e os estudos controlados com placebo, pela eficácia bem demonstrada (reactividade cutânea, IgE específica e prova de provocação específica). O grupo de C. Pereira reporta 3 casos, com maior tempo de evolução da terapêutica, menor número de efeitos sistémicos e eficácia no síndrome látex-fruta. Os trabalhos referentes aos esquemas de imunoterapia administrada por via subcutânea, ainda que relatando reacções locais, parecem ser os mais indicados, uma vez que atingido o esquema de manutenção, esses efeitos adversos são mínimos. Os casos de utilização da via oral parecem descrever isenção de efeitos adversos, no entanto os dois trabalhos reportados não são muito precisos na metodologia utilizada. A diversidade dos esquemas apresentados (quer nas dose de iniciação, esquema de progressão, dose de manutenção e duração do tratamento) não permite a sua análise comparativa. No entanto a metodologia do grupo de C. Pereira e de M. E. Pedro é aplicável no âmbito da imunoterapia *semi-rush* enquanto que o esquema do Grupo de J. Sastre tem interesse na imunoterapia em esquema *rush*.

Muitas oportunidades terapêuticas se abrem com o sucesso descrito pelos vários autores, assumindo-se a aplicabilidade desta metodologia na abordagem terapêutica da alergia ao látex.

PERSPECTIVAS FUTURAS?

Paralelamente à publicação dos discrepantes esquemas de imunoterapia apresentados, com a descrição das reacções adversas, sistémicas e locais, e atendendo ao interesse crescente no tratamento específico da alergia ao látex, tal como para outros alergénios, surgem alternativas ao esquema de hipossensibilização convencional, numa tentativa de reduzir o potencial de anafilaxia. Trata-se da imunoterapia com peptídeos (utilizando peptídeos Heb V 5 46-65), mutantes hipoalergénicos (alergénios recombinantes com modificação da estrutura primária, secundária ou terciária dos alergénios, reduzindo a ligação ao receptor da IgE da célula efectora) e sequências de DNA (conjugados de sequências imunoestimuladoras de DNA).

CONCLUSÃO

A evicção alérgica e a terapêutica profilática com anti-histamínicos e corticóides é insatisfatória e, consequentemente, a imunoterapia assume um papel importante nas estratégias terapêuticas da alergia ao látex. As suas eficácia e segurança estão demonstradas, ainda que sejam necessários mais estudos tendentes à padronização deste tratamento. A ubiquidade deste alergénio não restringe a alergia ao látex aos grupos de risco reconhecidos, mas actualmente esta terapêutica está restrita a doentes seleccionados, com implicações laborais.

Quadro 1 - Esquemas de imunoterapia ao látex

Autor (Ref.)	Via	Método	Iniciação		Manutenção		Duração
			Dose	Esquema	Dose	Esquema	
G Toci (ref 7)	O	Rush	Dose mínima para TC A, diluição 1/10000	2x a cada 15' até dose de 2mg	1mg 3id	diário	n.º 1: 6 semanas n.º 2: 12 meses n.º 3: 1 mês
C Pereira (ref 8 e 9)	SC	Semi rush	0,003mg de proteína	Semanal 3x/dia	0,35mg de proteína	mensal	n.º 1: 4,5 anos n.º 2: 3,5 anos n.º 3: 3,5 anos
F Leynadier (ref 10)	SC	Rush	0,1 ml (100IR/ml)	3x/dia	0,05 ml (100IR/ml)	mensal	12 meses
E Nucera (ref 11)	SL	Rush	525 mg	­ (?) cada 2 0'	5 gotas (500mg/ml)	diário	?
G Patriarca (ref 12)	C		1 segundo	5'' / dia	1hora	diário	12 meses
M E Pedro (ref 13)	SC	Semi rush	0,01 NTU	diário	3,5 NTU	mensal	6 meses
J Sastre (ref 14)	SC	Rush	?	?	3,4 HEP*	?	6 meses

Legenda: O - oral; SC - subcutâneo; SL - sublingual; C - convencional; TC - testes cutâneos; * - dose tolerada média

Uma vez padronizada, esta terapêutica certamente poderá ser alargada a outros doentes com alergia ao látex documentada.

BIBLIOGRAFIA

1. Nutter A. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979; 101: 597-8
2. Levy DA *et al.* Allergy to latex. *Allergy* 1992; 47: 579-87
3. Kelly KJ *et al.* The diagnosis to latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 813-816
4. Lagier F *et al.* Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 319-322
5. Nieto A *et al.* The search of latex sensitization in spina bifida: diagnostic approach. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 264-269
6. Levy DA *et al.* Allergic sensitization and clinical reactions to latex, food and pollen in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 270-275
7. G. Toci *et al.* Oral latex desensitization of health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 Pt 2: S161 (abstract)
8. C. Pereira *et al.* Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* 1999; 54: 291-293
9. C. Pereira *et al.* Imunoterapia específica na alergia ocupacional ao látex. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2001; 9: 140
10. F. Leynadier *et al.* Specific immunotherapy with a standardized latex extract *versus* placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 585-590
11. E. Nucera *et al.* Latex rush desensitization. *Allergy* 2001; 56: 86-87
12. G. Patriarca *et al.* Latex allergy desensitization by exposure protocol: five case reports. *Anesth Analg* 2002; 94(3): 754-758
13. M.E. Pedro *et al.* Latex immunotherapy – case report. *Allergy* 2002; 57 (suppl 73): 53 (abstract)
14. J. Sastre *et al.* Immunotherapy with latex extract. *Allergy* 2002; 57 (suppl 73): 53 (abstract)
15. Poley GE and Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 105: 1054-62
16. Palacios AS. Alergia al latex. Diagnóstico y aspectos terapéuticos. *Allergol et Immunopathol* (Madrid) 2001; 29(5): 212-221
17. Sutherland MF *et al.* Latex allergy: towards immunotherapy for health care workers. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 667-673