

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

SIMONE PESTANA DA SILVA

**REAÇÕES CLÍNICAS AO CORANTE AMARELO TARTRAZINA EM ADULTOS
ATÓPICOS: ESTUDO DUPLO-CEGO CONTROLADO POR PLACEBO E
CRUZADO**

**NITERÓI – RJ
2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SIMONE PESTANA DA SILVA

**REAÇÕES AO CORANTE AMARELO TARTRAZINA EM ADULTOS ATÓPICOS:
ESTUDO DUPLO-CEGO CONTROLADO POR PLACEBO E CRUZADO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. BENI OLEJ

Coorientador: Prof. Dr. MAURO DINIZ MOREIRA

NITERÓI – RJ

2009

S586 Silva, Simone Pestana da
Reações clínicas ao corante amarelo tartrazina em
adultos atópicos: estudo duplo-cego controlado por
placebo e cruzado / Simone Pestana da Silva. -
Niterói: [s.n.], 2009.

115f., 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) -
Universidade Federal Fluminense, 2009.

1. Aditivos Alimentares. 2. Tartrazina-Efeitos
adversos. 3. Corantes de Alimentos. 4. Urticária. 5.
Asma. 6. Rinite. 7. Método Duplo-cego. 8. Aspirina. 9.
Reações Cruzadas. 10. Rotulagem de Alimentos. 11.
Antiinflamatórios. I. Título

CDD 614.33

SIMONE PESTANA DA SILVA

**REAÇÕES CLÍNICAS AO CORANTE AMARELO TARTRAZINA EM ADULTOS
ATÓPICOS: ESTUDO DUPLO-CEGO CONTROLADO POR PLACEBO E
CRUZADO**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-
graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal Fluminense como parte
dos requisitos necessários à obtenção do Grau
de Mestre. Área de Concentração: Ciências
Médicas**

Aprovado em 01 de dezembro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jocemir Ronaldo Lugon

Prof. Dr. Alfeu Tavares França

Prof. Dr. Gilson Teles Boaventura

NITERÓI – RJ

2009

À minha doce mãe Norma (*in memoriam*).

Aos meus filhos Luana e Breno, meus tesouros.

Ao Nando, meu maior incentivador.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mauro Diniz Moreira, pelos ensinamentos transmitidos com máxima competência e brilhante profissionalismo, pela disponibilidade na resolução das diversas dificuldades, pelo trabalho conjunto para publicação internacional do artigo e pelo apoio nos momentos mais aflitivos da minha vida pessoal.

Ao Prof. Dr. Beni Olej, pela orientação precisa, pelas notáveis observações e pela marcante gentileza.

Ao Prof Dr Luis Guillermo Coca Velarde, pela análise estatística realizada com sabedoria e clareza e pela total disponibilidade para responder dúvidas e dar sugestões.

Ao Prof. Dr. Jocemir Ronaldo Lugon, pelas ricas considerações e pela revisão do artigo antes da publicação.

Ao Prof. Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas, na função de coordenador da UPC, por possibilitar a realização desta pesquisa.

Ao Sr. Nilo Jorge Piccoli, diretor da Farmácia Universitária da UFF, pela dedicação na produção, codificação e randomização das cápsulas utilizadas na pesquisa.

Ao enfermeiro Jailton Pereira e à técnica de enfermagem Maria de Fátima Silva pelo indispensável auxílio na execução da pesquisa.

À Ângela, Fátima e Sr. Paulo, funcionários da UPC, pelos serviços prestados durante a realização da pesquisa.

Aos acadêmicos de medicina da UFF que participaram da pesquisa como alunos de Iniciação Científica.

Aos anônimos pacientes que se dispuseram a participar do estudo.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

RESUMO

Introdução: O corante amarelo tartrazina, utilizado como aditivo em alimentos e medicamentos, esteve relacionado a reações adversas, especialmente em indivíduos portadores de asma e urticária. Várias falhas metodológicas nos estudos realizados até a década de 80 colocaram em questão o verdadeiro papel causa-efeito da tartrazina nestas reações. Apesar de se acreditar na baixa prevalência de sensibilidade à tartrazina, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma consulta em 2002, a respeito da introdução de um alerta no rótulo de alimentos que contivessem este corante. Este fato nos impeliu a desenvolver o presente trabalho, já que estudos brasileiros sobre reações adversas à tartrazina não haviam sido realizados até o momento. Nosso objetivo foi avaliar as reações clínicas apresentadas por pacientes atópicos durante a exposição à tartrazina, comparando com o placebo. **Métodos:** Foram estudados 26 pacientes atópicos com asma, rinite, urticária ou sensíveis a anti-inflamatório não hormonal (AINH). Foi empregado o padrão-ouro para diagnóstico de reações adversas aos aditivos alimentares, o estudo duplo-cego controlado por placebo, utilizado de forma cruzada. Uma tabela de escores clínicos foi adaptada para avaliação de sintomas cutâneos, nasais e torácicos. A função pulmonar foi acompanhada com aferição do pico de fluxo expiratório (PFE). **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre placebo e tartrazina nos escores tomados antes e após a administração destas substâncias. O PFE foi mantido estável durante os desafios. **Conclusão:** Num grupo de 26 pacientes atópicos com asma, rinite, urticária ou sensibilidade a AINH, a administração total de 35mg de tartrazina não precipitou nenhum tipo significativo de reação cutânea ou respiratória quando comparada ao placebo.

Palavras-chaves: Aditivo alimentar, tartrazina, corante amarelo, asma, rinite alérgica, urticária, sensibilidade a AINH.

ABSTRACT

Background: Yellow dye tartrazine, an additive used in food and drugs, has been a potential cause of adverse reactions, especially in asthma and chronic urticaria patients. Methodologic flaws on clinical trials studies until the eighties had called in question the real cause-and-effect role for tartrazine in these reactions. Despite the belief in a low prevalence of tartrazine sensitivity, the Brazilian Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) published a consultation about the possibility of issuing a label warning addressing these potential effects of food and drugs containing this yellow dye. This fact impelled us to develop the present study, since no Brazilian trials about adverse reactions to tartrazine had been conducted until this moment. The objective was to evaluate the clinical reactions presented by atopic patients during tartrazine challenge compared with placebo. **Methods:** Atopic patients with asthma, urticaria rhinitis or sensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs were studied (n=26). The gold standard, double-blind placebo controlled challenge was used, in a crossover manner. A table of clinical scores was adopted for assessment of cutaneous and respiratory (nasal and thoracic) symptoms. The lung function was monitored with peak expiratory flow (PEF) measurement. **Results:** There were no statistical differences between placebo and tartrazine in cutaneous and respiratory aspects evaluated before and after the administration of these substances. The PEF maintained stable during the challenges. **Conclusions:** In a group of atopic subjects with asthma, urticaria, rhinitis or sensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs, the administration of 35 mg of tartrazine dye did not precipitate any kind of significant cutaneous or respiratory reactions when compared to placebo.

Key words: Food additives, Drug additives, Yellow tartrazine, Asthma, Allergic rhinitis, Urticaria, NSAIDs sensitivity.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO, p. 15

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, p. 17

2.1 CONCEITUAÇÃO E REGULAMENTAÇÃO DA TARTRAZINA, p. 17

2.2 REAÇÕES ADVERSAS À TARTRAZINA, p. 19

2.2.1 Nomenclatura, p.19

2.2.2 Patogênese, p. 20

2.2.3 Diagnóstico, p. 21

2.2.4 Asma, p. 21

2.2.5 Urticária, p. 22

2.2.6 Rinite, p. 25

2.2.7 Outras reações adversas, p. 25

2.3 REAÇÃO-CRUZADA ENTRE TARTRAZINA E ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, p. 27

2.4 ATOPIA, p. 29

2.4.1 Conceituação e prevalência, p. 29

2.4.2 Relação entre atopia e reação adversa a tartrazina, p. 30

2.5 ROTULAGEM DOS PRODUTOS ALIMENTÍCIOS E MEDICAMENTOS, p. 31

3 OBJETIVOS, p. 33

3.1 OBJETIVO GERAL, p. 33

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO, p. 33

4 MATERIAL E MÉTODOS, p. 34

4.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO, p. 34

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO, p. 34

4.2.1	Recrutamento,	p. 34
4.2.2	Seleção,	p. 35
4.2.2.1.	<i>Entrevista inicial,</i>	p. 35
4.2.2.2	<i>Critérios de inclusão,</i>	p. 35
4.2.2.3	<i>Critérios de exclusão,</i>	p. 36
4.2.2.4	<i>Anamnese e exame físico,</i>	p. 36
4.2.2.5	<i>Exames complementares,</i>	p. 37
4.2.3	Inclusão no Estudo,	p. 38
4.3	DESCRIÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO,	p. 38
4.3.1	Admissão,	p. 38
4.3.2.	Desafio,	p.39
4.3.2.1.	<i>Avaliação Clínica no Desafio,</i>	p. 39
4.3.2.2	<i>Critérios de positividade de uma reação,</i>	p. 40
4.3.2.3	<i>Dieta hipoalergênica,</i>	p. 41
4.3.3	Alta,	p. 41
4.3.4	Equipe e infra-estrutura,	p. 45
4.4	VARIÁVEIS e DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO,	p. 45
4.5	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS,	p. 47
5	RESULTADOS,	p. 48
5.1	POPULAÇÃO ESTUDADA,	p. 48
5.1.1	Motivos de Exclusão,	p. 48
5.1.1.1	<i>No processo de seleção,</i>	p. 48
5.1.1.2	<i>Após a seleção,</i>	p. 49
5.1.2	Características dos pacientes estudados,	p. 49
5.2	PICO DO FLUXO EXPIRATÓRIO,	p. 51
5.3	SINTOMAS NASAIS,	p. 53
5.4	SINTOMAS TORÁCICOS,	p. 55
5.5	SINTOMAS CUTÂNEOS,	p. 56
5.6	SINTOMAS NASAIS, TORÁCICOS E CUTÂNEOS EM CONJUNTO,	p. 58
6	DISCUSSÃO,	p. 61
7	CONCLUSÕES,	p. 79
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS,	p. 80
9	APÊNDICES,	p. 91
9.1	FORMULÁRIOS DA PESQUISA,	p. 92

9.1.1	Dados Demográficos,	p. 92
9.1.2	Critérios de Inclusão e Exclusão,	p. 93
9.1.3	Roteiro de Anamnese,	p. 94
9.1.4	Roteiro de Exame Físico,	p. 97
9.1.5	Ficha de Admissão no 1º. desafio,	p.98
9.1.6	Ficha do Escore Clínico no 1º. desafio,	p.99
9.1.7	Ficha de Alta após 1º. desafio,	p. 100
9.1.8	Ficha de Contato Telefônico 24h após 1º. desafio,	p. 101
9.1.9	Ficha de Reações Adversas após 1º. desafio,	p. 102
9.1.10	Ficha de Admissão no 2º. desafio,	p. 103
9.1.11	Ficha do Escore Clínico no 2º. desafio,	p. 104
9.1.12	Ficha de Alta após 2º. desafio,	p. 105
9.1.13	Ficha de Contato Telefônico 24h após 2º. desafio,	p. 106
9.1.14	Ficha de Reações Adversas após 2º. desafio,	p. 107
9.1.15	Ficha de Comentários Adicionais,	p. 108
9.2	TERMO DE CONSENTIMENTO,	p. 109
9.3	DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS,	p. 110
9.4	DADOS INDIVIDUAIS DOS 26 PACIENTES,	p. 112
10	ANEXOS,	p. 114
10.1	CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA,	p. 115

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estrutura química da tartrazina.....	17
Figura 2	Desenho do estudo duplo-cego controlado por placebo.....	42
Figura 3	Desenvolvimento dos procedimentos nos desafios.....	43
Quadro 1	Escore dos sintomas clínicos.....	44
Figura 4	Fluxograma da população estudada.....	48
Gráfico 1	Médias das variações percentuais do PFE a partir da pré-avaliação.....	52
Gráfico 2	Médias das somas dos escores nasais a cada avaliação.....	54
Gráfico 3	Médias das somas dos escores torácicos a cada avaliação.....	56
Gráfico 4	Médias das somas dos escores cutâneos a cada avaliação.....	57
Gráfico 5	Médias das somas de cada grupo de escores a cada avaliação.....	59
Gráfico 6	Médias das variações dos escores de sintomas entre a 4ª e a pré-avaliação.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Quantidade máxima de tartrazina permitida por categoria de alimento segundo normas específicas	19
Tabela 2	Características dos 26 pacientes incluídos no EDCCPC.....	51
Tabela 3	Médias das variações percentuais do PFE na 4ª avaliação em relação à pré-avaliação.....	52
Tabela 4	Médias das somas dos escores nasais com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.....	54
Tabela 5	Médias das somas dos escores torácicos com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.....	55
Tabela 6	Médias das somas dos escores cutâneos com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.....	57
Tabela 7	Médias das somas dos escores nasais, torácicos e cutâneos com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.....	58
Tabela 8	Características clínicas e totais dos escores cutâneos e nasais de cada um dos 26 pacientes nas avaliações.....	111
Tabela 9	Totais dos escores torácicos e variação percentual do PFE em relação à pré-avaliação de cada um dos 26 pacientes nas avaliações.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetil salicílico
AI	Asma intermitente
AINH	Anti-inflamatório não hormonal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APL	Asma persistente leve
APM	Asma persistente moderada
APM	Asma persistente moderada
ARIA	<i>Allergic rhinitis and its impact on asthma</i>
cm	centímetros
CNNPA	Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos
col	colaboradores
CRF	<i>Code of Federal Regulation</i>
DDCCP	Desafio duplo-cego controlado por placebo
EAS	Elementos anormais e sedimentos
EDCCPC	Estudo duplo-cego controlado por placebo e cruzado
et al	e outros
FAO/WHO	<i>Food and Agriculture Organization/World Health Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	grama
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
IDA	Ingestão diária aceitável

IgE	Imunoglobulina E
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
L/min	litro por minuto
mg	miligrama
ml	mililitro
mm	milímetro
pac	paciente
PFE	Pico de fluxo expiratório
RAST	<i>Radio Allergo Sorbent Test</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RIL	Rinite intermitente leve
RIM	Rinite intermitente moderada
RPL	Rinite persistente leve
RPM	Rinite persistente moderada
SIC	Segundo informações colhidas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCLI	Testes cutâneos de leitura imediata
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
UAR	Urticária aguda recorrente
UC	Urticária crônica
UFF	Universidade Federal Fluminense
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
VEF ₁	Volume expiratório forçado no 1 ^o segundo
vs	<i>versus</i>

1 INTRODUÇÃO

A tartrazina é um corante amarelo artificial amplamente utilizado em alimentos e medicamentos. Lockey (1959) foi o primeiro autor a associar a tartrazina a reações do tipo alérgico. Ele relatou 3 três casos de urticária em pacientes que ingeriram comprimidos de corticosteróides que continham o corante FD&C Yellow n^o. 5. A substituição destes comprimidos por outros isentos deste corante não ocasionaram reação semelhante. O autor realizou desafios abertos e não controlados com tartrazina via sublingual para confirmar suas observações. Desde então, vários estudos foram publicados sobre reações adversas a esta substância química, mais frequentemente asma e urticária, especialmente em indivíduos sensíveis ao ácido acetil salicílico. Porém, o verdadeiro papel causa-efeito da tartrazina nestas reações não foi estabelecido (Bush et al, 2009).

A inexistência de testes precisos, cutâneos ou *in vitro*, para diagnosticar sensibilidade à tartrazina, confirma o Desafio Duplo Cego Controlado por Placebo (DDCCP) como padrão-ouro para diagnóstico (Young, 1997; Anderson, 1994; Wüthrich, 1993; Ortolani et al.1988; Julhin, 1987; Yungier, 1986). Ocorre, porém, que várias falhas metodológicas podem dificultar a interpretação dos resultados dos ensaios clínicos com a tartrazina. Dentre estas, a realização de estudos abertos ou simples-cegos, não controlados ou controlados com o placebo sistematicamente sendo a primeira substância a ser testada. Além disto, o fato da asma e urticária serem doenças crônicas, com exacerbações episódicas espontâneas, pode levar a resultados positivos sem relação com a tartrazina. A utilização de medicação para controle do quadro de base, seja anti-histamínico para urticária, broncodilatador e corticosteróide inalatório para asma ou corticosteróide nasal para rinite, deve ser abordada. A suspensão da medicação pode ser causa de resultado falso positivo e, ao contrário, sua manutenção pode ser causa de resultado falso negativo. (Weber et al., 1979; Weber, 1993; Stevenson et al., 1992; Simon, 2000, Bush et al., 2009)

Segundo Bush e colaboradores (2009), a prevalência de reação adversa à tartrazina na população geral não pode ser estimada com as informações correntes, porém acredita-se que seja muito baixa, levando em conta os estudos epidemiológicos que consideram os aditivos alimentares como um todo. Em 1981, a Comissão das Comunidades Européias estimou a prevalência de intolerância ao aditivo alimentar em 0,03 a 0,15% da população (Wüthrich, 1993). No Reino Unido, em 1987, Young et al. (1987) realizaram um dos maiores estudos epidemiológicos para aferir a prevalência de intolerância a aditivos alimentares, incluindo a tartrazina. Foi distribuído um questionário à população e a seguir foram realizados testes de provocação oral para pacientes selecionados, que tivessem história positiva. As respostas positivas nos questionários, 50% destas com sintomas de atopia associados, sugeriram uma prevalência de 7,4% de intolerância a aditivos na população estudada, porém a estimativa da prevalência após os resultados dos testes de provocação caiu para 0,026%. A análise estatística destes dados, considerando as respostas positivas no questionário mais a positividade dos testes de provocação, estimou que a prevalência de intolerância a aditivos alimentares na população geral varia de 0,01 a 0,23%. Há, então, uma grande discrepância entre a percepção pública de reações a aditivos alimentares em geral e a real prevalência de reações adversas a eles (Young, 1997).

Apesar de se acreditar na baixa prevalência de sensibilidade à tartrazina, o FDA americano (*US Food and Drug Administration*) exige a identificação deste corante no rótulo dos alimentos e medicamentos que o contenham (Code of Federal Regulation, 21CFR74.1705 e 21CFR74.705, 2002). No Brasil, procedimento semelhante foi tomado. Porém, em 2002, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou uma consulta para opiniões a respeito desta medida em alimentos (ANVISA, Consulta Pública nº 68, 2002).

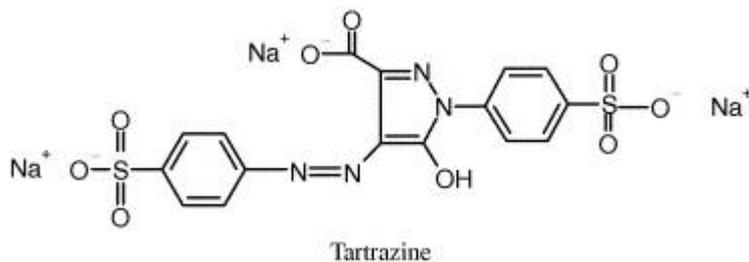
A partir desta consulta feita pela ANVISA e frente à ausência de estudos brasileiros aplicando o método de DDCCP com tartrazina na nossa população, fomos estimulados a desenvolver este trabalho. Ele tem como objetivo a avaliação das reações adversas à tartrazina, através de um Estudo Duplo-Cego Controlado por Placebo e Cruzado (EDCCPC) num grupo de adultos atópicos com asma, urticária crônica ou recorrente, rinite alérgica ou sensibilidade a antiinflamatório não hormonal (AINH). É relevante por fornecer dados sobre reação à tartrazina numa população exclusivamente de atópicos do nosso meio e que possam colaborar com as decisões na rotulagem dos alimentos pelo nosso órgão regulador.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CONCEITUAÇÃO E REGULAMENTAÇÃO DA TARTRAZINA

O corante tartrazina é um pó fino sintético, derivado do coaltar. Tem cor laranja amarelado brilhante e é solúvel em água (Lockey, 1959). Estruturalmente é classificado como um azo-corante, caracterizando-se pela presença de grupamento $-N=N-$ ligado a sistema aromático (Taylor e Dormedy, 1998; Kunz et al., 2002). (Figura 1)

Figura 1. Estrutura química da tartrazina (Elhkim 2007).



A maior parte da tartrazina ingerida é prontamente metabolizada no cólon pela flora intestinal, sendo reduzida a ácido sulfanílico e aminopirazolona. Acredita-se que menos de 2% da tartrazina ingerida seja absorvida. Embora a maior parte dos metabólitos seja excretada nas fezes, eles podem ser absorvidos e excretados na urina. O ácido sulfanílico é o metabólito urinário principal (Chung et al., 1978; Elhkim et al., 2007).

A tartrazina é considerada um aditivo alimentar, sendo codificada como INS 102 no Brasil, FD&C Yellow number 5 nos Estados Unidos e E 102 na União Européia. Entende-se por aditivo alimentar qualquer ingrediente adicionado intencionalmente aos alimentos, não com o propósito de nutrir, mas com o objetivo de modificar suas características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais. No caso, o corante é uma substância que confere, intensifica ou restaura a cor de um alimento (ANVISA, Portaria n.º. 540, 1997).

A autorização do uso de um aditivo em alimentos implica na sua avaliação toxicológica prévia, a fim de determinar sua segurança. Em 1964, foi realizada a avaliação toxicológica da tartrazina pela *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*, comitê científico internacional de especialistas que avalia a inocuidade de aditivos alimentares. Nesta época, foi concluído que a ingestão diária aceitável (IDA) de tartrazina, ou seja, a quantidade da tartrazina que poderia ser ingerida diariamente por toda vida sem risco apreciável à saúde, era de 7.5 mg/Kg (ANVISA, Informe Técnico, 2007). Uma atualização sobre a avaliação dos riscos da tartrazina discutidos à luz de publicações científicas mais recentes, no que diz respeito à toxicocinética, potencial mutagênico ou carcinogênico e efeitos teratogênicos, confirma esta avaliação inicial, permanecendo de acordo com a IDA já estabelecida (Elhkim et al., 2007).

No Brasil, o emprego de um aditivo alimentar apenas é permitido se previamente aprovado pela Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos (CNNPA), do Ministério da Saúde, quando comprovada sua inocuidade e se for utilizado no limite permitido. Em 1969, foi determinado que a CNNPA estabelecesse o tipo de alimento ao qual o aditivo poderia ser incorporado, o respectivo limite máximo de adição e o código de identificação (ANVISA, Decreto-lei nº 986, 1969). Atualmente, a ANVISA, órgão vinculado ao Ministério da Saúde e criado em 1999, tem a competência de regulamentar, controlar e fiscalizar alimentos e medicamentos, inclusive quanto ao uso de aditivos, exigindo o cumprimento dos padrões determinados (ANVISA, Lei nº. 9782, 1999). O uso de aditivos deve ser restrito a alimentos específicos e na menor concentração para alcançar o efeito desejado. As legislações que regulamentam o uso de aditivos em alimentos, incluindo o corante tartrazina, são apresentadas para cada categoria de alimento (ANVISA, Informe Técnico, 2007). A tabela 1 mostra a dose máxima de tartrazina permitida por 100 g ou 100 ml de alimento, segundo normas específicas para cada categoria.

Tabela 1. Quantidade máxima de tartrazina permitida por categoria de alimento segundo normas específicas *

Categoria de alimento	Ano da Norma	Quantidade máxima
Balas, confeitos, bombons, chocolates e similares	1999	0.03g/100g
Bebidas não alcoólicas à base de soja	2005	0.01g/100ml
Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas	2007	0.01g/100ml
Gelados comestíveis	2007	0.015g/100g

Molhos e condimentos	2007	0.05g/100g
Petiscos	2008	0.02g/100g
Preparações culinárias e industriais	2001	0.005g/100g
Sobremesas	1999	0.015g/100g
Sopas e caldos prontos para consumo	2001	0.005g/100g
Suplementos vitamínicos líquidos	2005	0.01g/100ml
Suplementos vitamínicos sólidos	2005	0.03g/100g

*Fonte: Site da ANVISA. <http://www.anvisa.gov.br/> em Áreas de Atuação > Alimentos > Legislação > Legislação da área específica por assunto > Aditivos Alimentares e Coadjuvantes de Tecnologia.

2.2 REAÇÕES ADVERSAS À TARTRAZINA

2.2.1 Nomenclatura

“Reação adversa” é um termo genérico aplicado a uma resposta clinicamente anormal durante a exposição a um aditivo alimentar. Pode ocorrer por mecanismo imunologicamente mediado (alergia) ou não (intolerância). O estabelecimento de uma linguagem em comum a respeito destas reações adversas é importante para a correta interpretação dos termos habitualmente utilizados (Anderson, 1986). Nos Estados Unidos, os termos “alergia” e “hipersensibilidade” são aceitos como sinônimos para reações adversas causadas por um mecanismo imunológico, seja este mediado por IgE ou não (Sampson, 2004). Segundo uma revisão europeia de nomenclatura para alergia (Johansson et al., 2001 e 2004), o termo hipersensibilidade descreve sinais e sintomas objetivamente reprodutíveis, causados pela exposição a um estímulo definido, numa dose tolerada por pessoas normais. Abrange tanto a reação imunologicamente mediada, a “hipersensibilidade alérgica”, quanto aquela em que o mecanismo imunológico é excluído, a “hipersensibilidade não alérgica”. Este último termo é aplicável às reações adversas à tartrazina, já que mecanismos imunológicos não podem ser provados na sua patogênese. De acordo com esta revisão, a termo “reação pseudo-alérgica” deve ser desconsiderado.

2.2.2 Patogênese

O mecanismo patogênico da tartrazina nas reações adversas a ela apresentadas não está esclarecido (Elkim et al., 2007). Em 1986, Moneret-Vautrin (1986) escreveu que as aminas geradas após a redução dos azo-corantes pela flora intestinal são extensamente absorvidas e oxidadas em outros componentes, os quais são capazes de se ligar covalentemente a proteínas. Assim, o autor levanta a possibilidade de um mecanismo mediado por IgE nestas reações. Além disto, ele postula a inibição da cicloxigenase como outro mecanismo não imunológico de reação à tartrazina, o que explicaria a ocorrência destas reações mais frequentemente em pacientes com intolerância a aspirina e outras drogas antiinflamatórias. Neste caso, o bloqueio da cicloxigenase durante o metabolismo do ácido-aracônico desviaria o eixo da síntese de prostaglandinas para a síntese de leucotrienos. Entretanto, em 1979, Gerber e colaboradores (1979) já haviam avaliado o efeito da tartrazina na produção de prostaglandinas em vários sistemas *in vitro*, a fim de elucidar a relação entre asma sensível à aspirina e tartrazina. Os autores concluíram que nem a tartrazina, nem seu metabólito principal, o ácido sulfanílico, tiveram efeito inibitório na atividade da cicloxigenase, ao contrário das drogas anti-inflamatórias não hormonais. Segundo Elkim e colaboradores (2007), o Comitê Científico em Alimentos da Comissão Européia concluiu, em 1997, que a intolerância à tartrazina não pode ser explicada pela inibição da cicloxigenase, baseado nos achados de Gerber (1979) e também nos resultados dos estudos de Stevenson (1992), os quais mostram que não há reatividade cruzada entre AAS, um inibidor da cicloxigenase, e tartrazina. Outros mecanismos de ação da tartrazina foram investigados na literatura, como o aumento na síntese de leucotrieno (Worm et al., 2001) e a indução da liberação de histamina (Murdoch et al., 1987), porém não há ainda consenso em relação a estes achados.

2.2.3 Diagnóstico

Genton e colaboradores (1985) avaliaram o valor dos testes de provocação oral para aditivos alimentares, entre eles a tartrazina, na investigação de pacientes com asma e urticária. Este autor enfatizou a importância deste tipo de teste para aditivos, já que nenhum outro meio diagnóstico para detectar reação mediada por IgE, como teste cutâneo de puntura ou *RAST* (*Radio Allergo Sorbent Test*), tem valor nestas reações. Outros autores concordam que não há testes *in vitro* para diagnosticar reações adversas aos aditivos e preconizam as dietas de eliminação da substância em questão, seguidas do desafio oral controlado por placebo, como o meio diagnóstico mais apropriado para estabelecer que uma determinada reação possa ser causada por um aditivo específico (Yunginger, 1986; Juhlin, 1987; Ortolani et al., 1994; Zuberbier et al., 1995; Worm et al. 2000; Di Lorenzo et al., 2005). A ausência de um mecanismo imunológico mediado por IgE nas reações à tartrazina é um consenso. No artigo de revisão de Hannuksela (1987), é comentado que alguns aditivos de baixo peso molecular podem agir como haptenos e se converterem em alérgenos apenas após ligarem-se a proteínas carreadoras, porém é frisado que não há evidência de que as reações aos corantes alimentares sejam causadas através de anticorpos IgE específicos. Juhlin (1987) comentou que vários ensaios com *RAST* no seu laboratório foram incapazes de identificar uma reação imunológica, alérgica, à tartrazina. Reforçando esta idéia, recentemente, a realização de testes cutâneos de puntura com aditivos alimentares padronizados pelos próprios autores foi incapaz de mostrar associação significativa entre positividade nos testes e a presença de reação adversa nos desafios duplo-cegos controlados por placebo (Park et al., 2008). Os resultados positivos encontrados nos testes não tiveram valor preditivo positivo para os desafios orais realizados. Assim, não foi confirmada a relevância clínica dos testes cutâneos de leitura imediata com aditivos, nem dos testes de contato, os quais também foram realizados. O estudo duplo-cego controlado por placebo apropriadamente conduzido é o padrão ouro para confirmar reações adversas aos alimentos e aditivos alimentares (Bush et al., 2009; Anderson, 1994).

2.2.4 Asma

A associação entre asma e tartrazina foi recentemente pesquisada numa revisão sistemática da *Cochrane Library*, cuja última emenda substancial foi feita em 2001 (Ram e Arden, 2008). Dos seis estudos randomizados e controlados, todos eles cruzados, sobre a

administração oral de tartrazina *versus* placebo ou dieta sem tartrazina *versus* dieta normal incluídos nesta revisão (Vedanthan et al.,1977, Spector et al., 1979, Weber et al, 1979, Tarlo e Broder, 1982, Hariparsad et al.,1984, Virchow et al., 1988), nenhum pôde ser combinado numa metanálise e apenas três contribuíram com resultados num formato útil para serem analisados (Spector et al., 1979; Tarlo e Broder, 1982; Hariparsad et al.,1984). Estes apresentaram dados respectivamente com 11 (dos 277 testados), 24 e 18 pacientes. Nenhuma das respostas à tartrazina nestes três estudos foi estatisticamente significativa quando comparada ao placebo ou ao controle, tanto no que diz respeito à medida da obstrução ao fluxo expiratório, avaliada através do PFE (Tarlo e Broder, 1982; Hariparsad et al.,1984) ou do VEF₁ (Spector et al., 1979), quanto em relação ao escore de sintomas da asma e a necessidade do uso de medicação β -2 agonista e corticosteróide inalatório (Tarlo e Broder, 1982).

Outros 12 estudos, de 1976 a 1996, apesar de relevantes, não preencheram os critérios de inclusão desta revisão, seja por não apresentarem grupo controle, por não serem randomizados, por não apresentarem resultados especificamente para tartrazina ou por não terem os dados separados para os quadros de asma. Atualização feita em 2006 não identificou nenhum outro estudo relevante.

Os autores concluíram não existir evidência de que a tartrazina exacerbe a asma e recomendaram que maiores estudos randomizados e controlados sejam realizados para facilitar a compreensão dos efeitos da tartrazina sobre a asma.

2.2.5 Urticária

A urticária induzida por aditivos químicos, incluindo a tartrazina, foi bem estudada pelo grupo da *Scripps Clinic, La Jolla*, Califórnia (Stevenson et al., 1986; Simon RA et al 1998, Simon RA 2000). Ao revisarem artigos publicados mostrando resultados positivos de urticária e/ou angioedema após provocação oral com tartrazina (Settipane e Pudupakkam, 1975; Settipane et al., 1976; Juhlin, 1981; Genton et al., 1985; Ortolani et al., 1984 e 1988), fizeram crítica ao desenho destes estudos e à interpretação dos seus resultados. Ressaltaram a falta de estudos controlados apropriada e rigorosamente e os problemas inerentes ao desafio de pacientes com urticária crônica, os quais habitualmente necessitam manter o tratamento com medicamento anti-histamínico e comumente apresentam exacerbação espontânea do quadro de urticária. Os resultados deste grupo com 24 pacientes apresentando urticária

crônica ou episódios recorrentes de urticária / angioedema, mostraram que, mantendo terapia com anti-histamínico nos casos de urticária crônica e seguindo critérios de positividade bem determinados segundo um escore clínico para sintomas cutâneos (Metcalf e Sampson, 1990), a resposta positiva ao desafio oral duplo-cego controlado por placebo com tartrazina ocorreu em apenas um caso (Stevenson et al., 1986). Este paciente, sexo feminino, 50 anos, apresentou prurido intenso generalizado, eritema nas mãos e pescoço e placas de urticária generalizadas 30 minutos após ingestão de 50 mg de tartrazina num desafio duplo-cego. Anteriormente havia apresentado quadro semelhante num desafio simples-cego com 25 mg de tartrazina. Seus resultados de testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos comuns foram negativos e ela não apresentava sensibilidade ao ácido acetil-salicílico. Posteriormente, o mesmo grupo publicou seus resultados com 65 pacientes com urticária crônica, sendo todos negativos no desafio com 50 mg de tartrazina (Simon et al., 1998; Simon, 2000).

Mais recentemente, uma pesquisa com 838 pacientes apresentando urticária crônica idiopática foi realizada na Itália (Di Lorenzo et al., 2005). Após uma dieta que excluía alimentos ricos em aditivos por 4 semanas, os pacientes foram submetidos a um desafio duplo-cego controlado por placebo com 6 aditivos misturados em uma única cápsula, dentre eles a tartrazina na dose de 10 mg. Dos 312 pacientes que não apresentavam história de urticária relacionada a alimento e que não tiveram resposta à dieta, todos tiveram também resposta negativa a este desafio. Um segundo DDCCP foi conduzido para todos os pacientes positivos ao desafio anterior, desta vez com os aditivos sendo administrados separadamente, com intervalos de 1 semana entre eles. No caso da tartrazina foram administradas, em sequência randomizada, 3 cápsulas com as doses de 10 mg, 10 mg e 20 mg e 3 cápsulas com placebo. Era permitido o uso dos anti-histamínicos habituais na terapia da urticária. Dos 116 pacientes que foram desafiados com os aditivos separadamente, 24 (20,7%) apresentaram resultado positivo para algum deles, sendo 3 (0,35% dos 838) positivos para tartrazina (1 com dose de 10 mg e 2 com dose cumulativa de 20 mg). Foi ainda observado que durante a dieta livre de aditivos, nenhum dos pacientes com o primeiro ou com ambos os desafios positivos apresentaram desaparecimento completo do quadro de urticária. Os autores concluíram que os aditivos são aparentemente apenas fatores agravantes na urticária crônica e possivelmente exercem um efeito sinérgico entre eles.

Num estudo anterior (Zuberbier et al., 1995), já havia sido documentado que de 64 pacientes com urticária crônica acompanhados prospectivamente, 73% cessaram ou reduziram muito seus sintomas com dieta livre de aditivos, mas apenas 19% (12/64) responderam positivamente aos testes de provocação oral com os aditivos individualmente, nenhum com a

tartrazina 50mg. Houve 5 pacientes que reagiram a uma mistura de corantes que não incluía a tartrazina.

Apesar da remissão do quadro de urticária crônica variar entre 31 a 71% com a implementação de diferentes dietas de eliminação de aditivos, algumas vezes ainda chamados de pseudo-alérgenos, a resposta ao desafio oral duplo-cego controlado por placebo com aditivos alimentares não é, muitas vezes, satisfatória em determinar o agente responsável pelo quadro de urticária, reproduzindo achados positivos em apenas 14 a 19% daqueles pacientes que inicialmente responderam à dieta (Supramaniam et al., 1986; Zuberbier et al., 1995; Di Lorenzo et al., 2005). Levando em conta estas observações e concluindo que em apenas 3 a 4% dos pacientes com urticária crônica um aditivo alimentar pode ser encontrado como fator causal, Bunselmeyer e colaboradores (2009) propuseram uma nova abordagem diagnóstica, na qual um protocolo de reintrodução gradual de alimentos dividido em seis passos, cada um com uma semana de duração, é aplicado aos pacientes que apresentaram remissão completa da urticária após uma dieta livre de aditivos por 5 semanas. Dos 153 pacientes que participaram de um estudo piloto aberto, 18 (12%) tiveram remissão completa da urticária após a dieta. Destes, 14 foram submetidos ao novo protocolo, 12 voltaram a ter urticária em pelo menos um dos passos da reexposição e 2 permaneceram sem sintomas. Foram relatados 4 (2,6% dos 153) pacientes que retornaram com quadro leve a moderado de urticária após 1 a 6 dias do quinto passo da reintrodução da dieta, no qual eram oferecidos alimentos com corantes, como balas, bombons, sorvetes, refrescos e chicletes. Um destes pacientes passou a tolerar todos os alimentos depois que foi tratado para a erradicação de *Helicobacter pylori*.

Na experiência de um estudioso em urticária crônica, a prevalência de sensibilidade à tartrazina é próxima a 1% nos pacientes com urticária crônica intratável (Kaplan, 2009).

Em relação à urticária aguda e/ou angioedema, a suspeita do quadro apresentado ter sido induzido pela tartrazina foi confirmada pela reexposição oral à tartrazina por meio de um DDCCP em apenas 1% dos casos (Nettis et al., 2003). Num grupo de 102 pacientes com diagnóstico médico de urticária e/ou angioedema e história de ingestão prévia de alimentos ou produtos contendo tartrazina, apenas 1 reação positiva foi identificada num DDCCP. A paciente, de 19 anos, apresentou edema na face e lesões pruriginosas urticariformes no tronco e nas extremidades 15 minutos após a ingestão de 5mg de tartrazina, além de hipotensão leve, náusea e dor abdominal. Não ocorreu reação ao placebo. Esta paciente não tinha história pessoal de atopia e seus testes cutâneos de leitura imediata para alérgenos inaláveis eram negativos.

As reações dermatológicas adversas a 7 aditivos alimentares comuns, dentre eles a tartrazina, foram avaliadas através de um desafio oral duplo-cego controlado por placebo e cruzado em 54 pacientes com doença alérgica, como asma, rinite, urticária crônica, alergia a medicamento e dermatite atópica. A prevalência de atopia era de 53,7% (Park et al., 2008). Tiveram reação positiva aos aditivos 7 pacientes, porém 2 deles reagiram também ao placebo. Além disso, 3 pacientes reagiram positivamente apenas ao placebo. Não foi encontrada diferença estatística entre aqueles que reagiram positivamente à mistura de aditivos alimentares e aqueles que reagiram positivamente ao placebo ($p=0.48$).

2.2.6 Rinite

A rinite persistente com testes cutâneos de leitura imediata negativos para aeroalérgenos, foi atribuída à intolerância a determinados aditivos alimentares por Asero (2001, 2002a, 2002b) em 5 casos, através de criteriosos estudos com desafios duplo-cegos controlados por múltiplos placebos. Apesar de a tartrazina estar incluída nestes protocolos na dose de 10 mg, não foram relatadas reações positivas a ela.

A hipersensibilidade aos aditivos alimentares em pacientes não atópicos com rinite persistente foi estudada em 226 sujeitos de 12 a 60 anos (Pacor et al., 2004). Foram avaliados os sintomas objetivos, como espirros e rinorréia e os subjetivos, como congestão e prurido nasais. Além disso, foi aferido o pico de fluxo inspiratório nasal com um monitor portátil apropriado. A resposta foi considerada positiva ao DDCCP realizado quando os pacientes desenvolviam sintomas de rinite associados a uma queda na medida do pico de fluxo inspiratório nasal de pelo menos 20%. Os resultados mostraram 20 desafios positivos com benzoato monossódico. A tartrazina foi utilizada nas doses sequenciais de 10 mg, 10 mg e 20 mg e em 2 pacientes houve sintomas subjetivos de rinite sem redução no pico de fluxo inspiratório, o que foi considerado uma reação “provavelmente negativa”.

No estudo de Spector e colaboradores (1979), foi relatada rinorréia precedendo a queda da função pulmonar em 50% (6/11) dos pacientes asmáticos que reagiram à tartrazina.

2.2.7 Outras reações adversas

Outras reações à tartrazina já foram relatadas, como um caso de vasculite cutânea (Veien e Krogdahl, 1991) após 2 horas da ingestão de 50 mg de tartrazina num DDCCP.

Eosinofilia periférica foi observada em 2 pacientes alimentados através de sonda enteral com alimentos verdes contendo o corante FD&C yellow no. 5, desaparecendo em 4 a 5 dias após a suspensão da dieta (Bell e Fishman, 1990)

Michaëlsson e colaboradores (1974) publicaram 7 casos de púrpura de Henoch-Schönlein para os quais foram realizados testes de provocação com azo-corantes, ácido benzóico e aspirina. Destes, 5 reagiram com púrpura vascular alérgica após 8 a 12 horas da exposição à tartrazina..

Uma associação entre ingestão de corantes alimentares sintéticos, especialmente tartrazina, e mudança no comportamento infantil com hiperatividade é cogitada desde 1975, quando Feingold sustentou a idéia de que uma dieta livre de corantes sintéticos poderia melhorar o comportamento de crianças hiperativas (Feingold¹, 1975 apud Rowe KS e Rowe). Utilizando um DDCCP, Rowe & Rowe (1994) identificaram variações consistentes no comportamento de 24 crianças de um total de 54 testadas com dose de tartrazina de 1 a 50 mg. Foram percebidos irritabilidade, impaciência e distúrbio do sono pelos pais e, além disto, um efeito dose-resposta pôde ser observado pelos autores. Todos os reatores deste estudo eram atópicos.

Num outro artigo publicado (Bateman et al., 2004), o total de 277 crianças no 4º. ano de vida completaram um DDCCP com uma mistura de corantes sintéticos, incluindo tartrazina. Apesar dos pais notarem um aumento significativo do comportamento hiperativo na fase em que os corantes eram administrados em relação à fase em que o placebo era administrado, não foram notadas diferenças significativas nos testes objetivos de comportamento realizados na clínica de pesquisa. Neste estudo não foi encontrado associação entre atopia e os efeitos de hiperatividade.

Um caso de anafilaxia à tartrazina foi publicado (Desmond e Trautlein, 1981), porém não foi realizado teste de provocação oral com o corante devido às graves reações apresentadas, com hipotensão e síncope, além de espasmo de esôfago, urticária e broncoespasmo. O paciente, sexo masculino, 25 anos, tinha história de atopia e asma, mas não apresentava sensibilidade a AINH.

¹ Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. Am J Nurs 1975;75:797-803.

2.3 REAÇÃO-CRUZADA ENTRE TARTRAZINA E ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

A existência de possível reação cruzada entre ácido acetil salicílico e tartrazina foi levantada pela primeira vez em 1967 num estudo que ligava a intolerância à aspirina às reações asmáticas induzidas pela tartrazina. Porém, dados essenciais estiveram ausentes neste estudo, como medicação permitida para os asmáticos, dose de tartrazina utilizada e critérios para positividade das respostas e para o estabelecimento do diagnóstico de sensibilidade à aspirina (Samter e Beers², 1968 apud Stevenson et al., 1986 e apud Weber et al., 1979). A partir de então, os relatos da frequência desta reação cruzada foram controversos variando entre 7,5 a 87% nos diversos estudos em asma e urticária induzidas por tartrazina nos pacientes sensíveis ao AAS. Settipane & Pudupakkam (1975), com o propósito de esclarecer esta situação, realizaram um estudo duplo-cego cruzado e controlado por placebo com tartrazina em um grupo de pacientes intolerantes ao AAS e controles normais. Apesar das doses baixas de tartrazina utilizadas neste estudo (0.44mg), 15% (6/40) dos indivíduos com broncoespasmo ou urticária ao AAS, reagiram à tartrazina de modo similar. Nenhum dos 40 controles normais apresentou reação adversa à tartrazina. Os critérios de positividade foram sinais objetivos de broncoespasmo agudo junto à redução de 20% nos testes de função pulmonar, incluindo VEF₁ e PFE, assim como prurido generalizado e/ou urticária. Não foram, porém, dadas informações a respeito do uso dos medicamentos, se suspensos ou mantidos.

Em outro DDCCP (Spector et al., 1979), 25% (11/44) dos pacientes asmáticos sensíveis ao AAS apresentaram queda de 20% nos valores de VEF₁ dentro de 4 horas após a provocação oral com até 50 mg de tartrazina, enquanto que nenhum dos 233 tolerantes experimentou decréscimo similar. Os corticosteróides em uso não foram suspensos, porém os broncodilatadores e anti-histamínicos sim.

O primeiro estudo de sensibilidade à tartrazina em crianças não documentou reação com a ingestão de 25 mg desta substância em nenhum dos 5 casos de asma sensíveis à aspirina, nem nos restante 49 asmáticos tolerantes à aspirina (Vedanthan et al., 1977). Neste estudo foi permitido o tratamento de manutenção da asma com teofilina e cromoglicato de sódio.

A suspensão do tratamento de manutenção da asma passou a ser visto como um dos motivos para o grande número de reações positivas à tartrazina nos pacientes sensíveis ao

² Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968;68:975.

AAS, considerando a gravidade dos casos e a variabilidade do grau de obstrução e dos sintomas durante o dia. Um dos estudos mais reveladores neste sentido foi o de Weber e colaboradores (1979). Os primeiros pacientes com asma persistente moderada submetidos a um teste de provocação oral aberto com AAS, tartrazina e outros aditivos tiveram sua medicação broncodilatadora matinal suspensa. Porém, esta prática foi responsabilizada por testes falso-positivos, já que, segundo os autores, a irritabilidade das vias aéreas deveria aumentar pela ausência da medicação. Posteriormente, então, os pacientes foram instruídos a tomar seus medicamentos matinais conforme o costume, 1 a 2 horas antes dos desafios. Assim, dos 7 pacientes (16%) que tiveram o desafio aberto com tartrazina positivo, nenhum foi confirmado no desafio duplo-cego. Na amostra de 45 pacientes estudada, 20 (44%) tiveram diagnóstico de broncoconstrição induzida pela aspirina.

A questão ficou ainda melhor esclarecida após a publicação dos dados obtidos durante os desafios orais com tartrazina para avaliação de reações adversas pulmonares pelo grupo da *Scripps Clinic, La Jolla, Califórnia* (Stevenson et al., 1986 e 1992). Eles mantiveram a teofilina e os corticosteróides sistêmicos e inalatórios em uso, mas suspenderam os β -2 agonistas, cromoglicato e anti-histamínicos. Dos 194 pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetil salicílico, 7 (3,6%) foram positivos num desafio aberto com 25 e 50 mg de tartrazina, tendo como critério a queda no valor do $VEF_1 > 25\%$. Seguindo para um desafio duplo-cego, 6 destes pacientes foram negativos, não confirmando os resultados prévios. O outro paciente não foi reavaliado num desafio duplo-cego, assim os autores consideraram que a existência de reatividade cruzada entre as substâncias não pôde ser confirmada. Dos 43 pacientes asmáticos tolerantes ao AAS, nenhum apresentou broncoespasmo induzido pela tartrazina.

A alta prevalência de reação cruzada entre tartrazina e AAS na urticária em estudos mais antigos deveu-se, provavelmente, às falhas nos métodos, a maioria deles cego simples, com o placebo administrado sistematicamente na primeira cápsula dos desafios e com suspensão da medicação anti-histamínica (Weber, 1993).

O já citado trabalho de Gerber (1979) concluiu que nem a tartrazina, nem seu metabólito, o ácido sulfanílico, inibiram a ação da cicloxigenase, mecanismo de ação que justificaria reação cruzada com o ácido acetil salicílico e outros antiinflamatórios não hormonais, sabidamente inibidores desta enzima.

2.4 ATOPIA

2.4.1 Conceituação e prevalência

Atopia é a predisposição geneticamente mediada para produção de IgE específica em resposta à exposição aos alérgenos ambientais comuns, como ácaros da poeira doméstica, gramíneas e gato. Clinicamente é definida como a evidência de sensibilização a pelo menos um destes alérgenos. Alergia é o resultado da resposta imune aos alérgenos. (Sadeghnejad et al., 2009). O fato de um indivíduo ser atópico está fortemente associado com a presença de doença alérgica como asma, rinite, eczema ou alergia alimentar. Por outro lado, nem todos os pacientes com atopia desenvolvem manifestações clínicas de alergia e nem todos os pacientes com uma síndrome clínica compatível com doença alérgica podem ser considerados atópicos quando testados para IgE específica aos alérgenos ambientais. (Jarvis & Burney, 1998). A sensibilização ao alérgeno deve ser documentada pela dosagem de anticorpos IgE específicos no soro ou por teste cutâneo de puntura (Johansson et al., 2004).

A prevalência de atopia mostra variação substancial entre os diversos países e mesmo entre diferentes regiões de um mesmo país. Em um estudo da Comunidade Européia, os dados de 13.558 indivíduos de 20 a 44 anos, selecionados de modo randomizado da população geral, mostrou a prevalência de atopia variando entre 18 a 46% entre os países envolvidos, com média de 34% (Sunyer et al., 2004). Neste estudo, os autores encontraram que entre um terço e a metade dos casos prevalentes de asma podiam ser atribuídos à atopia, com grandes variações geográficas. Em outra publicação a respeito de rinite com população semelhante, estas variações geográficas também foram observadas. Porém, em média, cerca de 1 em cada 4 casos definidos como “alergia nasal” através de um questionário enviado para população geral foi realmente atribuído à atopia, constatada pela positividade dos testes cutâneos de leitura imediata (Bousquet et al., 2008). Em 525 adultos jovens dinamarqueses a prevalência de atopia foi de 32% (Von Linstow et al., 2002). Através da fase II do estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) conduzido entre escolares de 8 a 12 anos de idade em 20 países, numa amostra total de 28.591 crianças, foi apontada a prevalência de atopia variando entre 1,7 a 45,3%. Em relação ao Brasil, foram mostrados os dados de Porto Alegre (RS) num gráfico, sendo a prevalência de atopia em torno de 14% (Flohr et al., 2008).

2.4.2 Relação entre atopia e reação adversa a tartrazina.

Já foi observado nas populações estudadas com urticária crônica em relação a intolerância a aditivos alimentares que a presença de atopia, inclusive nas crianças, foi semelhante ou até menor do que na população em geral (Supramaniam e Warner, 1986; Ortolani et al., 1988; Settiane et al., 1976). Entretanto, do total de 43 crianças desafiadas especificamente com tartrazina no estudo de Supramaniam e Warner (1986), 11 tiveram reação considerada positiva e 5 (45%) delas apresentaram testes cutâneos positivos aos ácaros da poeira. Os autores relataram ainda que nenhuma das crianças que apresentou resultado negativo ao desafio oral com diversos aditivos mostrou positividade em algum dos testes cutâneos de leitura imediata aos aeroalérgenos comuns.

Numa revisão de 1987, Hannuksela M e Haahtela (1987) consideraram que muitos pacientes que sofrem de reações adversas aos aditivos alimentares têm constituição atópica e seus sintomas clínicos como dermatite flexural, rinite e asma.

Um dos estudos mais recentes levantados pela já citada revisão em tartrazina da Cochrane Library (Ram e Arden, 2008) trata de reações adversas a aditivos alimentares em crianças atópicas. Em 1994, Fulsang e colaboradores (1994) realizaram um desafio aberto em 335 crianças atópicas de 4 a 15 anos, portadoras de asma, rinite, urticária ou dermatite atópica, com uma mistura de aditivos oferecidos em forma de limonada. Dos 23 pacientes que apresentaram reação positiva neste estudo aberto, 16 foram submetidas ao DDCCP. As cápsulas mascaradas com mistura de grupos de aditivos foram administradas em casa e os pais preenchiam uma tabela de escore clínico. Os 6 (2%) pacientes que apresentaram sintomas com aditivos e não com placebo foram considerados como resposta positiva ao desafio. Resposta positiva a uma mistura de corantes sintéticos ocorreu em 4 crianças. Apesar dos sintomas cutâneos serem os mais frequentes, 1 delas apresentou asma. Não foram distinguidas as reações especificamente à tartrazina. Comparando a prevalência de reação aos aditivos químicos encontrada neste estudo de pacientes atópicos com a prevalência encontrada na população geral por Young (1987), ou seja, respectivamente 2% e 0.01 a 0.23%, nota-se a importância que a diátese atópica pode ter nestes casos.

Um estudo duplo-cego múltiplo controlado por placebo e com 50 mg de tartrazina foi realizado com 12 crianças de 1 a 6 anos com eczema atópico e história de piora do quadro quando expostas à tartrazina (Devlin e David, 1992). As substâncias eram administradas no primeiro dia de cada semana, sendo 3 semanas para o placebo e 3 para a tartrazina em ordem randomizada. Um médico observador e os pais anotavam suas avaliações de acordo com um

determinado escore de gravidade. Em apenas 1 das crianças foi notada uma correspondência entre as 3 semanas em que foi utilizada a tartrazina e as 3 semanas com os maiores escores clínicos para o eczema atópico. Os autores comentam que este fato pode ter ocorrido ao acaso. Quando analisado o grupo, a média do escore do eczema atópico nas semanas com tartrazina foi maior, mas sem significância estatística quando comparada à média nas semanas com o placebo.

A relevância clínica dos aditivos alimentares foi avaliada em 50 adultos com dermatite atópica (Worm M et al., 2000). Apesar da melhora do escore dos sintomas em 26 pacientes com a dieta livre em aditivos, apenas 19 deles pioraram novamente após uma dieta de reexposição. Destes, 15 foram a um DDCCP com cápsulas mascaradas contendo aditivos alimentares, mas apenas 6 apresentaram resposta positiva após um período de observação de 48 horas e 1 paciente reagiu ao placebo. A tartrazina na dose de 50 mg foi oferecida em conjunto com outros aditivos, não sendo anotados os seus resultados separadamente.

2.5 ROTULAGEM DOS PRODUTOS ALIMENTÍCIOS E MEDICAMENTOS

Devido aos relatos de reações adversas à tartrazina, há preocupação dos órgãos reguladores em relação à rotulagem dos alimentos e medicamentos que contêm este corante.

Em 2002, a ANVISA publicou uma consulta para críticas e sugestões em relação a uma proposta de Resolução que determinaria a inclusão dos seguintes dizeres no rótulo dos alimentos com o corante tartrazina: *“Este produto contém o corante TARTRAZINA que pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis.”* (ANVISA, Consulta Pública nº. 68, 2002). Levava-se em consideração uma Resolução anterior que passou a obrigar os medicamentos contendo tartrazina a apresentar o seguinte aviso: *“Este produto contém o corante amarelo TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetil salicílico.”* (ANVISA, RE no. 572, 2002). Nos Estados Unidos, o FDA, através do Código de Regulamento Federal (*Code of Federal Regulation*), determinou que as bulas dos medicamentos de prescrição para uso humano que contenham tartrazina devam apresentar o seguinte alerta: *“Contém o corante FD&C Yellow No. 5 (Tartrazina), o qual pode causar reações do tipo alérgico (incluindo asma brônquica) em certas pessoas susceptíveis. Embora a incidência total de sensibilidade ao corante Yellow No.5 na população geral seja baixa, ela é frequentemente vista em pacientes que também tem hipersensibilidade à aspirina.”* (Code of Federal Regulation, 21CFR74.1705, 2002). Quanto

aos alimentos, foi determinado que aqueles que contenham o corante devam especificamente declará-lo na lista de ingredientes como *FD&C Yellow No.5 (Code of Federal Regulation 21CFR74.705, 2002)*. No Brasil, a última Resolução em relação a alimentos data de outubro de 2005 (ANVISA, RE nº. 2562, 2005) e considera que, apesar das reações adversas advindas do consumo de alimentos contendo o corante tartrazina não terem sido cientificamente comprovadas dentro de uma relação de causa e efeito, é necessário prevenir a população dos riscos associados ao consumo de alimentos que o contenham. Para isso, determina que as empresas fabricantes de alimentos com este aditivo na sua composição devam declarar, obrigatoriamente, na lista de ingredientes, o nome do corante tartrazina por extenso, não sendo exigido a inclusão dos dizeres anteriormente propostos nos seus rótulos. Em relação a medicamentos, a última Resolução, com data de maio 2003, reafirma a exigência da advertência acima citada na bula dos medicamentos com tartrazina (ANVISA, RDC nº 137, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a ocorrência de reações clínicas ao corante amarelo tartrazina em indivíduos atópicos adultos portadores de asma, rinite alérgica, urticária ou sensibilidade a anti-inflamatório não hormonal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os achados clínicos cutâneos, nasais e torácicos antes e após a administração oral de placebo e tartrazina.
2. Comparar as diferenças observadas entre placebo e tartrazina nos achados clínicos
3. Comparar as diferenças observadas entre placebo e tartrazina na variação do pico de fluxo expiratório.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Este foi um estudo de intervenção, do tipo ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e cruzado. Foi realizado na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), no período de abril de 2005 a junho de 2006, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUAP (projeto CEP 138/03).

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.2.1 Recrutamento

Os pacientes foram recrutados dentre os pacientes adultos regularmente matriculados e sob acompanhamento médico nos ambulatórios de Alergia e Imunologia, Pneumologia e Dermatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). Foram também distribuídos cartazes-convites em diversos setores do hospital. Os interessados em participar do estudo foram cadastrados pela secretária da UPC e posteriormente, através de contato telefônico, foram chamados para o processo de seleção.

4.2.2 Seleção

4.2.2.1. Entrevista inicial

O processo de seleção foi realizado pelo pesquisador responsável em salas reservadas para este fim na UPC. Inicialmente, os pacientes foram informados sobre os propósitos da pesquisa e tiveram suas dúvidas esclarecidas. A seguir, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 9.2). Aqueles que consentiram e assinaram o termo foram avaliados quanto aos Critérios de Inclusão e Exclusão (Apêndice 9.1.2). Dos pacientes que preencheram as exigências destes critérios, foi colhida anamnese e realizado exame físico, além de exames complementares.

4.2.2.2 Critérios de Inclusão

- a. Idade: 18 a 65 anos
- b. Presença de atopia, definida pela positividade a pelo menos dois testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) numa bateria de sete aeroalérgenos.
- c. Pelo menos uma das seguintes condições:
 - Asma: presente nos últimos dois anos e definida com base no *GINA 2005 (National Institutes of Health, Global Initiative for Asthma, 2005)* como episódios recorrentes de dispnéia sibilante, aperto no peito e tosse, reversível espontaneamente ou com medicamentos broncodilatadores.
 - Urticária: diagnosticada por médico ou definida pela presença de pápulas eritematosas características sobre pele sã, de tamanhos variados, pruriginosas e fugazes, desaparecendo espontaneamente ou após uso de anti-histamínico, sendo necessária a frequência de pelo menos dois episódios nos últimos dois anos.
 - Sensibilidade a AINH: presença de pelo menos dois episódios de manifestação respiratória, cutânea ou cardiovascular com relação temporal à exposição ao medicamento.
 - Rinite alérgica: presente nos últimos dois anos, diagnosticada por médico ou com os sintomas clássicos de prurido nasal, espirros em salva, coriza e obstrução nasal, intermitentes ou persistentes, agravados pela exposição a alérgenos.

4.2.2.3 Critérios de Exclusão

- a. História pregressa de reação anafilática
- b. Formas hereditárias de angioedema
- c. Asma grave, dependente de corticosteróide oral.
- d. Doenças pulmonares crônicas, além da asma, ou doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares crônicas.
- e. Uso de medicação beta bloqueadora
- f. Doença cutânea que influencie, através de prurido e/ou pápulas, na avaliação clínica das possíveis reações ao corante.
- g. Gravidez.

4.2.2.4 Anamnese e exame físico

A anamnese foi colhida segundo um roteiro padronizado (Apêndice 9.1.3), sendo o paciente questionado sobre a presença de condições alérgicas como asma, rinite, urticária e sensibilidade a AINH. Foram obtidos dados sobre as características das doenças apresentadas, como frequência e gravidade dos sinais e sintomas, fatores desencadeantes e uso de medicação sintomática e profilática. A presença de reação adversa à ingestão de alimentos e medicamentos contendo corantes foi apurada quanto ao tipo de reação, tempo decorrido desde a ingestão e reprodução da reação com nova exposição.

O exame físico foi realizado de acordo com roteiro determinado (Apêndice 9.1.4), sendo anotados peso, estatura, frequências cardíaca e respiratória e pressão arterial. Foi feita avaliação do aparelho respiratório quanto à presença de sibilos, estertores ou dispnéia, do aparelho cardiovascular quanto à presença de alterações no ritmo cardíaco ou sopros e da pele quanto à presença de urticária ou outras lesões que influenciassem a avaliação durante o desafio. Foi realizada rinoscopia anterior com otoscópio portátil sem espécuro, a fim de avaliar aspecto da mucosa nasal e cornetos inferiores. Para avaliação da obstrução ao fluxo expiratório foi realizada medida do pico de fluxo expiratório (PFE), expresso em L/min, com monitor portátil (Mini-Wright, Clement Clarke). Foram realizadas 3 manobras de expiração forçada para aferição do PFE e registrado o melhor dos 3 valores.

4.2.2.5 Exames complementares

De acordo com adaptação dos exames clínicos laboratoriais exigidos para considerar a população do estudo sadia, segundo o Guia para Protocolo e Relatório Técnico de Estudo de Bioequivalência (ANVISA, RE no. 894, 2003), foi realizado eletrocardiograma nos pacientes e colhidas amostras de sangue e urina para os seguintes exames: hemograma completo, glicemia de jejum, TGO, TGP, uréia e creatinina e EAS.

Os traçados dos eletrocardiogramas foram encaminhados a um cardiologista do HUAP para serem interpretados. As amostras de sangue e urina foram encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas do HUAP, onde os exames foram executados.

Para definir a presença de atopia foram realizados os TCLI pela técnica de puntura para uma bateria de 7 aeroalérgenos e 2 controles, um negativo e outro positivo. Segundo esta técnica, uma gota de cada um dos extratos alergênicos em teste e das soluções de controle foram depositadas na superfície volar dos antebraços dos pacientes a uma distância mínima de 2 cm entre elas. Um dispositivo plástico estéril apropriado para puntura (puntor ALKO, Rio de Janeiro, Brasil) foi então introduzido perpendicularmente à pele, através de cada gota, atingindo exclusivamente a epiderme. Após 10 minutos, a solução de controle positivo foi retirada com algodão seco para leitura da reação apresentada. Ao final de 15 minutos as demais gotas foram retiradas. Para leitura, foi utilizado o tamanho da pápula formada, sendo considerada como medida final a média entre o maior e o menor diâmetro, aferidos através de régua em milímetros (Demoly et al, 2009).

Os TCLI foram realizados por um único observador e considerados positivos se a pápula fosse pelo menos 3 mm maior que o controle negativo, de acordo com critérios já estabelecidos de positividade (Yungier, 1986; Demoly et al, 2009). Foram considerados atópicos aqueles indivíduos com positividade a pelo menos dois TCLI.

Os seguintes extratos para estes testes de puntura foram utilizados (IPI-ASAC São Paulo, Brasil): *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, Mistura de Fungos III (*Aspergillus fumigatus* + *Penicillium notatum* + *Alternaria alternata* + *Cladosporium herbarum*), *Canis familiares*, *Felis domesticus*, Mistura de Gramíneas II [*Dactylis glomerata* (grama) + *Festuca pratensis*, *Lolium perenne* (azevém), *Phleum pratense* (capim rabo-de-gato), *Poa pratensis* (capim de junho)].

4.2.3 Inclusão no Estudo

Finalmente, foram incluídos no estudo os pacientes que atenderam às exigências dos Critérios de Inclusão e Exclusão, assinaram o TCLE, tiveram a leitura positiva de pelo menos dois alérgenos nos TCLI e cujos exames complementares mostraram valores dentro dos limites da normalidade, para que o paciente fosse considerado sadio, a não ser pelo problema alérgico de base. Estes exames foram analisados pelas médicas internistas que participaram do estudo.

4.3 DESCRIÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO

Após terem sido incluídos no estudo, os pacientes foram chamados em grupos de cinco a dez para o ensaio clínico previamente agendado na UPC. O ensaio clínico foi realizado em duas etapas com intervalo de uma semana entre elas, para cada um dos participantes. O desenho do estudo pode ser visto na figura 2 e a rotina adotada durante o mesmo pode ser vista na figura 3.

4.3.1 Admissão

O paciente era admitido em jejum, sendo questionado sobre o controle da doença de base, uso de anti-histamínico nos últimos sete dias e uso de medicação de resgate. Estes dados eram anotados no formulário próprio de admissão (Apêndice 9.1.5 e 9.1.10). Era feito exame físico e atribuído um novo código de registro ao paciente, o qual o identificava como participante do estudo. O paciente que estivesse com alguma condição clínica não controlada na admissão seria medicado e convidado a retornar num outro dia para o desafio.

4.3.2. Desafio

Ao ser admitido, para cada paciente era destinada, aleatoriamente, uma embalagem com dois frascos codificados, um para cada etapa do estudo. Cada um dos frascos continha três cápsulas opacas armazenadas em blister individual, seladas e codificadas, para serem administradas pela enfermagem em ordem seqüencial. Em um dos frascos, as cápsulas continham tartrazina nas doses crescentes de 5 mg, 10 mg e 20 mg e no outro, as três cápsulas continham placebo.

Um farmacêutico que não participou diretamente do estudo fez a randomização, codificando qual frasco deveria ser dado em cada uma das duas etapas do desafio. Esta randomização foi realizada por sorteio em grupos de dez. O conteúdo das cápsulas era, portanto, desconhecido por todos os participantes do estudo, inclusive pelos médicos e enfermeiros.

As cápsulas eram administradas em intervalos de 1 hora e o paciente era mantido sob observação médica. Após a primeira cápsula, as cápsulas subseqüentes só seriam administradas se não houvesse ocorrido alteração clínica prévia sugestiva de reação à substância testada ou queda do pico de fluxo expiratório maior ou igual a 20%, justificando o não prosseguimento do estudo. A qualquer momento os pacientes seriam medicados se houvesse necessidade.

Após terminar o 1º desafio, o paciente retornava à UPC na semana seguinte para realizar o 2º desafio, completando as duas etapas do estudo. No 2º desafio era exposto, do mesmo modo descrito, às três cápsulas contidas no outro frasco da embalagem que lhe havia sido anteriormente destinada, de forma que o controle fosse cruzado.

4.3.2.1. Avaliação Clínica no Desafio

Nos desafios, o médico observador avaliava as alterações clínicas pré-existentes e as possíveis reações ocorridas após a administração das cápsulas através de uma tabela de escores clínicos, sendo anotados os escores, a medida do PFE e os sinais vitais em formulário próprio (Apêndices 9.1.6 e 9.1.11) em 5 momentos distintos: antes da administração da 1ª cápsula, 50 minutos após a 1ª e 2ª cápsulas e 1 e 2 horas após a 3ª cápsula. Estes momentos foram chamados respectivamente pré- avaliação, 1ª avaliação, 2ª avaliação, 3ª avaliação e 4ª avaliação.

Os escores clínicos incluíram alterações cutâneas, como *rash*, prurido e urticária; alterações nasais, como espirros e prurido nasal, congestão nasal e rinorréia; além de gradação da sibilância e tosse. Foram adaptados de Bock (1988) e encontram-se no quadro I. A pontuação era feita para cada item, variando de 0 a 3, de acordo com a ausência da alteração ou sua presença em grau leve, moderado ou grave. O escore mínimo total para cada avaliação era 0 e o máximo era 24. Para alterações cutâneas e nasais, cada uma delas com 3 itens avaliados, o escore máximo era 9. As alterações torácicas, por terem 2 itens avaliados, tinham escore máximo de 6. Os formulários para preenchimento dos escores encontram-se nos Apêndices (9.1.6 e 9.1.11).

A medida do PFE era feita através do monitor portátil, sendo anotada a melhor de 3 aferições em cada avaliação. Foi calculada a variação percentual do PFE em relação à pré-avaliação em cada uma das avaliações nas duas etapas do estudo, através da seguinte fórmula:

$$\text{Variação \% do PFE} = \frac{\text{PFE na avaliação em questão} - \text{PFE na pré-avaliação}}{\text{PFE na pré-avaliação}} \times 100.$$

Na avaliação clínica da admissão e da alta eram aferidos os sinais vitais, pico de fluxo expiratório e feito exame físico, porém sem o preenchimento do escore clínico. Também foi calculada a variação percentual do PFE aferido na alta.

Após 24 horas da última cápsula, em cada etapa do estudo, era feito contato telefônico com os pacientes. Neste contato, feito pelos acadêmicos de Medicina da UFF envolvidos na pesquisa, era respondido um questionário segundo formulário próprio (Apêndices 9.1.8 e 9.1.13), para identificação de possíveis reações tardias. O paciente retornaria à UPC do HUAP para uma reavaliação médica apenas no caso de ter ocorrido qualquer suspeita de uma reação tardia.

4.3.2.2 Critérios de positividade de uma reação

Uma reação positiva era caracterizada pela presença de um dos seguintes critérios:

- a. Aumento de 3 pontos absolutos no escore cutâneo em relação à pré-avaliação.
- b. Aumento de 3 pontos absolutos no escore nasal em relação à pré-avaliação.
- c. Aumento de 2 pontos absolutos no escore torácico, além de queda maior ou igual a 20% do PFE em relação à pré-avaliação.

4.3.2.3 Dieta hipoalergênica

Durante o ensaio clínico, era fornecida dieta apropriada, calculada por nutricionista do HUAP, para café da manhã, colação e almoço. Foi estipulada uma dieta hipoalergênica, sem corantes ou conservantes, com alimentos que não foram relatados como fatores causais de processos alérgicos pelos pacientes. Esta dieta incluía os seguintes alimentos (adaptado de Sicherer SH, 1999 e Bock AS, 1998).

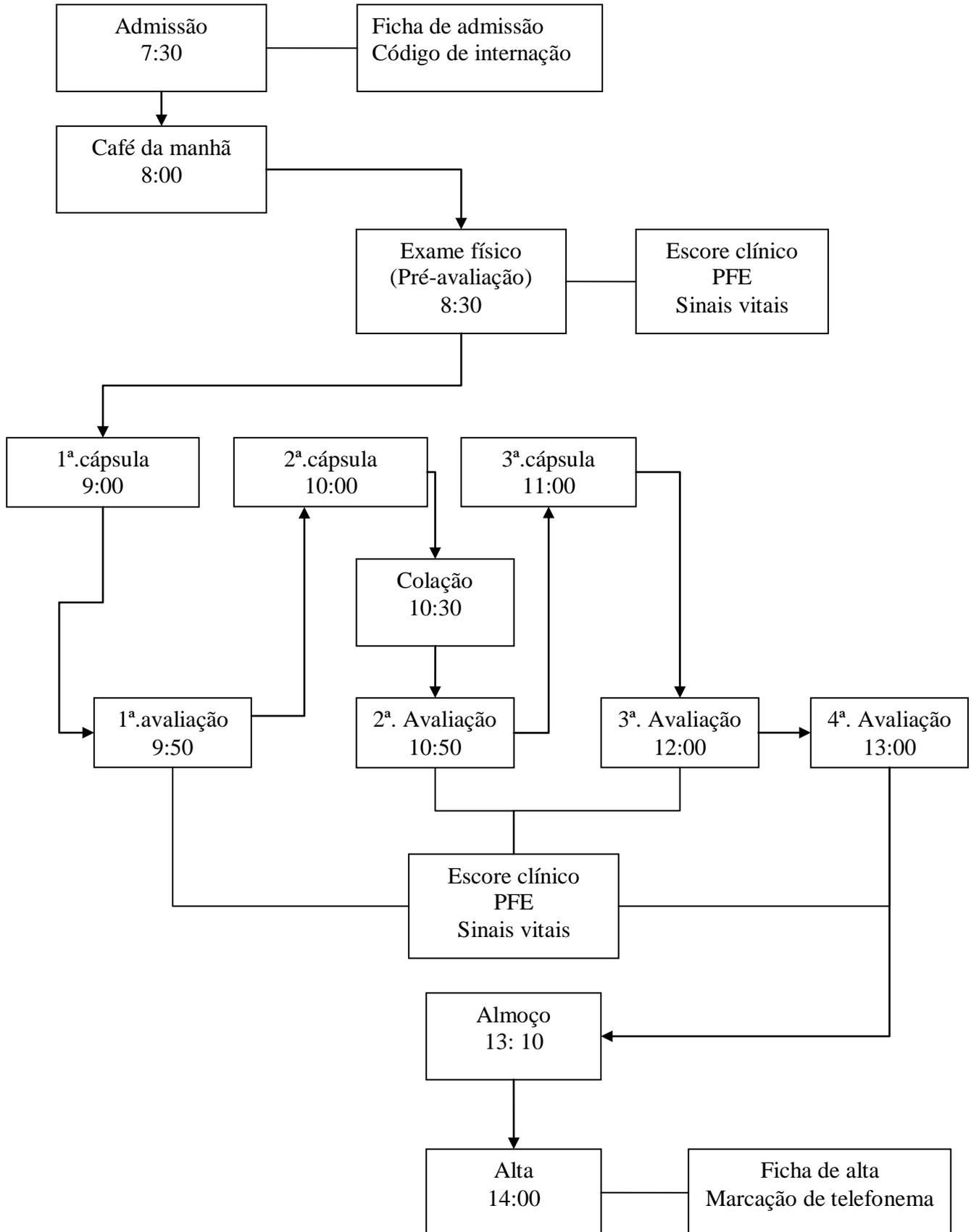
- a. Café da manhã: leite integral, café ou chá mate, pão integral, queijo branco e fruta, sendo esta maçã, banana ou mamão, dependendo da disponibilidade na época.
- b. Colação: chá mate e fruta, sendo esta diferente daquela oferecida no café da manhã.
- c. Almoço: arroz branco, peito de frango grelhado, feijão, alface e cenoura, batata doce, espinafre ou brócolis, dependendo da disponibilidade da época.
- d. Temperos permitidos: sal, açúcar, alho, óleo de soja e azeite de oliva.

Cada cápsula era administrada com 150 ml de água fresca.

4.3.3 Alta

O paciente recebia alta após o almoço, sendo antes realizado exame físico e preenchido formulário de alta (Apêndice 9.1.7 e 9.1.12). Era dada orientação para prosseguimento da dieta sem corante ou conservante até o dia seguinte e agendado contato telefônico para 24 horas após a administração da última cápsula.

Figura 3. Desenvolvimento dos procedimentos nos Desafios



Quadro 1. Escore dos sintomas clínicos*

Sintomas	0 (ausente)	1 (leve)	2 (moderado)	3 (grave)
Cutâneos				
<i>Rash</i>	Ausente	Poucas áreas de eritema tênue	Áreas de eritema, <i>rash</i> elevado e macular	Eritema generalizado (>50%); lesões elevadas extensas (>25%); vesiculação e /ou piloereção
Prurido	Ausente	Coçadura ocasional	Coçadura contínua >2 min por vez	Coçadura contínua extensa com escoriações
Urticária/ angioedema	Ausente	< 3 placas	<10 placas a >3	Envolvimento generalizado
Nasais				
Espirros / prurido	Ausente	Raras explosões	<10 explosões; coçadura intermitente do nariz e/ou olhos	Coçadura contínua do nariz e/ou olhos; edema periocular e/ou longos acessos de prurido
Congestão nasal	Ausente	Aparece obstáculo para respirar	Narinas parecem obstruídas; respiração bucal predominante	Narinas completamente ocluídas
Rinorréia	Ausente	Fungada ocasional	Fungada frequente; requer lenços	Nariz escorre livremente, apesar das fungadas e lenços
Torácicos				
Sibilância	Ausente	Sibilos expiratórios à ausculta	Dispnéia, sibilância ins e expiratória	Dispnéia, uso da musculatura acessória, sibilos audíveis à distância
Tosse	Ausente	Episódio isolado	Intermitente	Subentrante

*Adaptado de Bock, 1988.

4.3.4 Equipe e infra-estrutura

No decorrer do ensaio clínico, a pesquisadora foi auxiliada por um enfermeiro ou auxiliar de enfermagem, uma médica internista, uma auxiliar de serviços gerais e uma secretária. Também participaram do estudo, em todas suas fases, acadêmicos de medicina da UFF, como alunos de Iniciação Científica.

As médicas internistas, além de analisarem os exames complementares realizados previamente na etapa de seleção, alternaram-se no acompanhamento dos desafios para eventuais procedimentos de urgência em caso de reação ao corante.

Na Unidade de Pesquisa Clínica havia infra-estrutura com leito e roupa individual apropriada para internação dos pacientes durante o desafio, fonte de oxigênio e vácuo, materiais e medicamentos para eventuais emergências. Foi padronizada, em conjunto com as médicas assistentes, uma rotina de procedimentos para socorrer os possíveis casos de reação adversa como crises de asma, urticária e angioedema, rinite e anafilaxia.

A Farmácia Universitária da UFF forneceu as cápsulas opacas mascaradas e embaladas, já randomizadas pelo farmacêutico responsável. Cada embalagem fornecida continha um par de frascos para os desafios da 1ª e da 2ª semana de cada paciente.

4.4 VARIÁVEIS E DEFINIÇÕES UTILIZADAS NO ESTUDO

As variáveis utilizadas no estudo são apresentadas no apêndice 9.3 conforme descritas no dicionário explicativo do banco de dados.

As seguintes definições foram adotadas no estudo:

- a. Controle da asma: Adaptado do *GINA 2005 (National Institutes of Health, Global Initiative for Asthma, 2005)*, o controle da asma foi definido como:
 - mínimos sintomas crônicos, incluindo sintomas noturnos
 - exacerbações mínimas, sem visita à emergência
 - mínimo uso de β 2-agonista para alívio dos sintomas
 - nenhuma limitação a atividades, incluindo exercícios
- b. Adaptado do documento IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma (Stirbulov et al., 2006), a asma parcialmente controlada foi definida pela presença de pelo menos 1 dos seguintes itens:
 - Dois ou mais sintomas diurnos/semana

- Pelo menos um despertar noturno/semana
 - Uso de medicamento de resgate duas ou mais vezes/semana
 - Limitação de atividade física em qualquer momento da semana
- c. Classificação da rinite alérgica: Baseada no ARIA Workshop (Bousquet, 2001), a rinite foi classificada como:
- Intermitente – sintomas presentes menos que quatro dias na semana ou por menos que quatro semanas.
 - Persistente – sintomas presentes mais que quatro dias na semana e por mais que quatro semanas.
 - Leve – nenhum dos seguintes itens estão presentes: perturbação do sono; prejuízo das atividades diárias, lazer e/ou esporte; prejuízo da escola ou trabalho; sintomas perturbadores.
 - Moderada / Severa – um ou mais itens acima listados estão presentes
- d. Classificação da urticária: A classificação e avaliação da intensidade da urticária foram feitas de acordo com um consenso europeu (Zuberbier, 2001):
- Crônica – mais que 6 semanas de duração.
 - Aguda – menos que 6 semanas de duração.
 - Leve – menos de 20 placas em 24 horas, com prurido leve.
 - Moderada – de 21 a 50 placas em 24 horas, com prurido moderado.
 - Intensa – mais que 50 placas em 24 horas ou áreas confluentes de grandes de placas, com prurido intenso
 - Urticária aguda recorrente – termo utilizado pela Academia Americana de Alergia e Imunologia (2000) e ponderado por Grattan (2007), para definir o padrão intermitente ou episódico de aparecimento de lesões urticariformes de curta duração, sem que exista a atividade contínua ou quase diária da urticária crônica.
- e. Classificação da asma: A classificação da gravidade da asma foi estipulada segundo os parâmetros propostos no *GINA 2005 (National Institutes of Health, Global Initiative for Asthma, 2005)*, que se encontram no Anexo 10.2.

4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados com as características dos pacientes, a variação das medidas do PFE e os escores clínicos apresentados nos desafios com tartrazina e placebo foram armazenados em um banco de dados no Programa Excel, Microsoft Office.

Foi calculado, para um estudo duplo-cego e cruzado, o nível de significância α de 0,05 e poder de prova $1 - \beta$ de 0,8 para uma amostra calculada de 24 (ANVISA, Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência, 2002; ANVISA, RE no. 478, 2002).

A análise estatística foi realizada a partir da diferença entre as médias das somas dos escores clínicos tomados na 4ª avaliação e na pré- avaliação. Foi utilizado o programa S Plus versão 8.0.4. O teste de Wilcoxon de postos assinalados e dados pareados foi aplicado para a comparação destas diferenças com a tartrazina, com o placebo e tartrazina versus placebo.

A média da variação percentual do PFE na 4ª avaliação em relação à pré-avaliação foi comparada entre tartrazina e placebo.

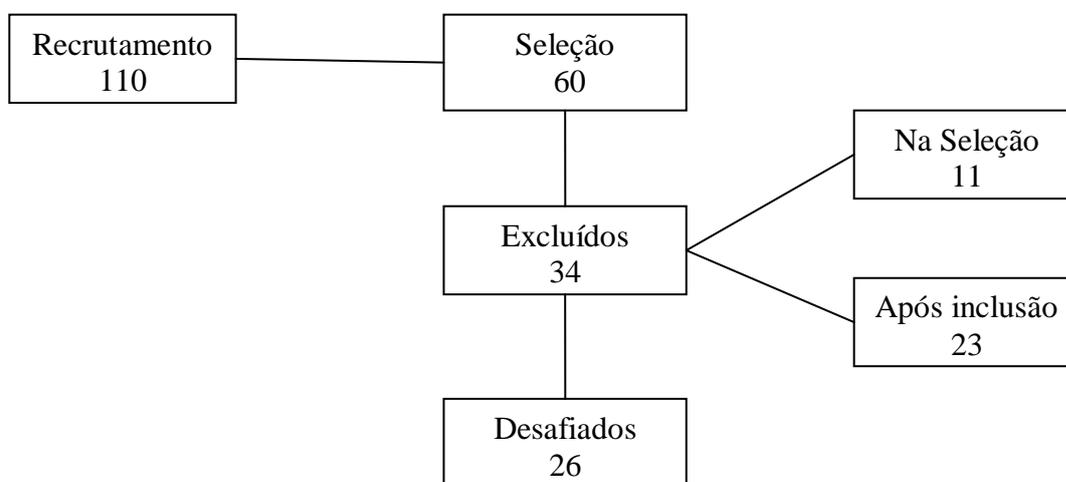
O valor de p foi significativo se $< 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram recrutados 110 pacientes, dos quais 60 seguiram para o processo de seleção. Destes, 34 (56%) foram excluídos por diversos motivos (Figura 4). Assim, completaram o Estudo Duplo-Cego Controlado por Placebo e Cruzado (EDCCPC) 26 pacientes, totalizando 52 desafios.

Figura 4. Fluxograma da população estudada



5.1.1 Motivos de Exclusão

5.1.1.1 No processo de seleção

Durante a triagem, no processo de seleção, foram excluídos 11 pacientes.

Destes, 2 apresentavam história prévia de anafilaxia: paciente masculino, 59 anos, relatou quadro de urticária, dispnéia e sensação de edema laríngeo em duas ocasiões distintas, após ingestão de refrigerante e bala contendo o corante amarelo, sendo atendido no Serviço de Emergência do HUAP; paciente feminino, 50 anos, técnica de enfermagem, relatou quadro de dispnéia com edema de glote e parada cardio-respiratória logo após uso de nifedipina sublingual, sendo atendida por anestesista em seu ambiente de trabalho.

Outros dois apresentaram distúrbios de ansiedade e depressão: paciente feminino, 62 anos, relatou quadro depressivo e estava em uso de fluoxetina; paciente feminino, 29 anos, demonstrou--se extremamente ansiosa, além de relatar alergia a látex.

Foram também excluídos: um paciente em uso de β -bloqueador; um paciente com hipertensão grave (PA= 200x120mmHg) ao exame físico do processo de seleção; um paciente com arritmia cardíaca ao eletrocardiograma; um paciente com anemia ao hemograma; dois pacientes cujos TCLI foram negativos; um paciente em uso diário de 25mg de hidroxizine, anti-histamínico de 1^a. geração e cujos testes cutâneos foram prejudicados, com resultados negativos.

5.1.1.2 Após a seleção

Vinte e três pacientes foram excluídos após terem concluído o processo de seleção: 6 não aceitaram o convite para o primeiro desafio; 2 foram inalcançáveis por contato telefônico; 1 desistiu do estudo ao chegar à UPC; 5 faltaram ao segundo desafio após terem completado o primeiro; 9 não foram chamados para o desafio após as primeiras análises estatísticas.

5.1.2 Características dos pacientes estudados

O ensaio clínico completo foi realizado em 26 pacientes, sendo 17 (65,4%) mulheres e 9 (34,6%) homens. A idade dos participantes variou de 18 a 63 anos, média de 37 anos e mediana de 34 anos (Tabela 2).

Vinte e quatro pacientes tiveram diagnóstico de rinite (92,3%), sendo 9 RIL, 4 RPL, 5 RIM e 6 RPM. A rinite foi concomitante com outras doenças alérgicas em 15 casos (62,5%). Onze pacientes tiveram diagnóstico de asma (42,3%), sendo 6 AI, 1 APL e 4 APM. Seis pacientes tiveram diagnóstico de urticária (23,1%), sendo 3 UC leve e 3 UAR de causa desconhecida. Cinco pacientes tiveram o diagnóstico de sensibilidade a AINH (19,2%). Os

relatos de reações adversas à exposição a AINH compreenderam urticária, angioedema e/ou broncoespasmo de 30 minutos a 12 horas após a ingestão do medicamento.

Idade média (variação) 37 (18-63)

Todos os pacientes apresentaram pelo menos 2 TCLI positivos, sendo considerados atópicos.

Nenhum dos pacientes apresentou, pelos dados colhidos na anamnese, história de reação ao corante amarelo em drogas ou alimentos com relação temporal à ingestão e reprodução nas exposições subseqüentes.

Quanto ao uso de medicação para tratamento da doença alérgica de base, foram identificados 6 pacientes em uso regular de corticosteróide intranasal e 3 pacientes em uso de corticosteróide inalatório via oral, 2 destes últimos com associação a broncodilatador de longa duração.

Não houve uso regular de antihistamínicos pelos pacientes nos sete dias que precederam cada etapa do estudo, porém houve, em 2 casos, uso de doses isoladas. Um paciente usou dexclorfeniramina 2 mg, dose única, 2 dias antes de cada um dos desafios (pac n.º 3 - tabela 8 e 9 do Apêndice 9.4). Outro paciente fez uso de desloratadina 5 mg por 2 dias até 5 dias antes do desafio com tartrazina (pac n.º 15 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4).

Todos os pacientes com asma foram considerados sob controle, exceto o paciente n.º 24 (tabela 8 e 9 do Apêndice 9.4), que não fazia tratamento de manutenção e foi considerado com asma parcialmente controlada.

Sexo N (%)

M	9 (34,6)
F	17 (65,4)

Condições alérgicas N (%)

		RIL	9 (37,5)
		RPL	4 (16,7)
Rinite	24 (92,3)	RIM	5 (20,8)
		RPM	6 (25,0)
		AI	6 (54,5)
Asma	11 (42,3)	APL	1 (9,1)
		APM	4 (36,4)
		UC	3 (50,0)
Urticária	6 (23,1)	UAR	3 (50,0)
Sensibilidade a AINH	5 (19,2)		

Tabela 2. Características dos 26 pacientes incluídos no EDCPC

Definição das abreviaturas: RIL = rinite intermitente leve; RPL = rinite persistente leve; RIM = rinite intermitente moderada; RPM = rinite persistente moderada; AI = asma intermitente; APL = asma persistente leve; APM = asma persistente moderada; UC = urticária crônica; UAR = urticária aguda recorrente; AINH = anti-inflamatório não hormonal;

5.2 PICO DO FLUXO EXPIRATÓRIO

Não houve positividade nos desafios segundo aferição do PFE, pois nenhum paciente apresentou queda maior ou igual a 20% em relação ao aferido na pré-avaliação, nas avaliações subseqüentes dos desafios com placebo ou tartrazina.

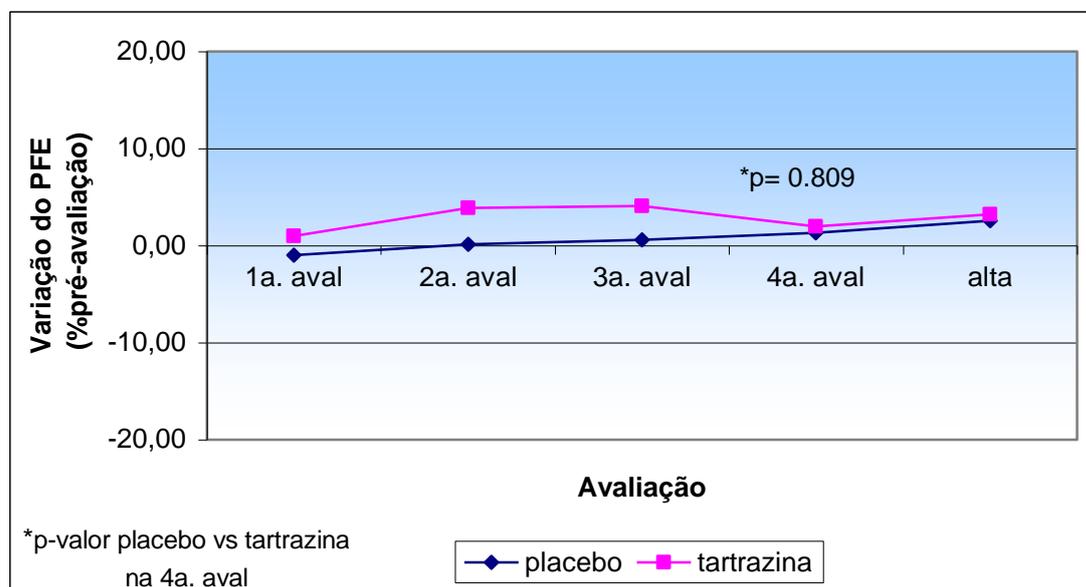
Não houve significância estatística na média da variação percentual do PFE aferido na 4ª avaliação em relação à pré-avaliação quando comparados os desafios com tartrazina e com placebo (tabela 3).

As variações percentuais médias do PFE em relação à pré-avaliação desde a 1ª avaliação até a alta podem ser vistas no gráfico 1.

Tabela 3. Médias das variações percentuais do PFE na 4ª avaliação em relação à pré-avaliação

	Tartrazina	Placebo	p-valor (Wilcoxon)
Varição percentual do Peak-flow (média ± DP)	1,950 ± 9.461	1,337 ± 7.652	0,809

Gráfico 1. Médias das variações percentuais do PFE em relação à pré-avaliação



Os valores individuais do PFE aferido na pré-avaliação dos desafios com placebo e tartrazina e suas variações percentuais nas avaliações subsequentes encontram-se na tabela 9 (Apêndice 9.4).

Dois casos merecem destaque por suas peculiaridades e serão descritos a seguir:

Paciente feminino, 54 anos, apresentou PFE 120 L/min no processo de seleção devido à falta de coordenação na manobra de inspiração máxima seguida de expiração forçada através do bocal do monitor portátil. Possuía diagnósticos de APM e RPL, em uso de corticóide inalatório oral, com asma controlada no aspecto clínico. Na pré-avaliação do 1º desafio, realizado com tartrazina, o PFE foi de 200L/min. Houve aumento percentual de 20 pontos no PFE da 4ª avaliação neste desafio. O escore torácico total foi igual a zero nos dois desafios. (pac n° 18 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4).

Paciente feminino, 27 anos, portadora de APM e RIM, apresentou PFE de 400 L/min no processo de seleção. Não fazia uso de medicação de manutenção. Usava broncodilatadores para alívio de sintomas e corticosteróide oral nas crises de asma. Na pré-avaliação do 1º desafio, realizado com tartrazina, seu PFE foi de 350 L/min. Como seu exame físico foi normal e não apresentou queixas, foi iniciado o desafio, durante o qual permaneceu com o mesmo PFE da admissão. O escore torácico total foi mantido igual a zero durante todo o desafio, até a 4ª avaliação. Antes da alta, porém, referiu discreto desconforto respiratório, “sensação de cócegas no peito, como se fosse começar a chiar” (sic), o PFE caiu 9%, sendo notada subcrepitação na ausculta pulmonar, sem dispnéia. Foi medicada com 100 mcg de salbutamol *spray* oral, tendo se recusado a receber dose padrão, maior, por receio de taquicardia. Referiu melhora clínica a seguir, sendo novamente aferido o PFE, cujo valor foi igual ao da admissão. Antes do 2º desafio, realizado com placebo, comunicou que havia feito uso de medicação de resgate naquela semana (salbutamol + brometo de ipratrópio *spray* oral 200/80mcg 2 vezes ao dia), percebendo melhora desde o dia anterior, quando suspendeu o tratamento. Seu PFE foi 310 L/min na pré-avaliação tendo sido submetida ao desafio por não apresentar sintomas. Apesar do aumento nos valores do PFE no decorrer do desafio (com placebo), apresentou escore torácico igual a 1 na 3ª avaliação, devido a episódio isolado de tosse, justamente quando seu PFE aumentou 19% em relação à pré-avaliação. Na 4ª avaliação e na alta seu PFE foi 340 L/min, 10% maior em relação à admissão (pac n° 24 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4).

5.3 SINTOMAS NASAIS

Não houve significância estatística nas diferenças entre as médias das somas dos escores dos sintomas nasais tomados na 4ª avaliação e na pré-avaliação durante o uso do placebo (p-valor 0,718) ou da tartrazina (p-valor 0,668) analisadas isoladamente ou na diferença destas variações entre placebo e tartrazina (p-valor 0,975).

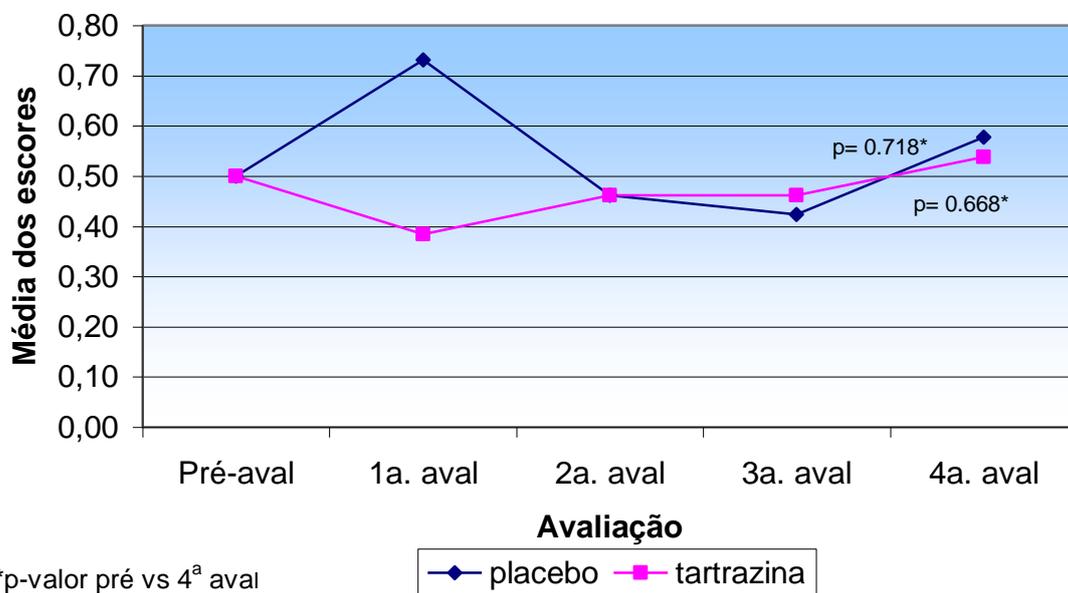
As médias das somas dos escores nasais encontrados nos desafios com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e as comparações feitas com o teste de Wilcoxon encontram-se na tabela 4.

As médias das somas dos escores nasais em cada uma das avaliações para placebo e tartrazina encontram-se no gráfico 2.

Tabela 4. Médias das somas dos escores nasais com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.

Escores nasais	Placebo		Tartrazina	
	Pré-avaliação	4ª avaliação	Pré-avaliação	4ª avaliação
Soma dos escores (média ± DP)	0,500±0,906	0,577±0,809	0,500±0,583	0,538±0,647
Variação dos escores (média ± DP)	0,076 ± 0,844		0,038 ± 0,445	
p- valor (Wilcoxon) tartrazina vs placebo	0,718		0,668	
p- valor (Wilcoxon)	0,975			

Gráfico 2. Médias das somas dos escores nasais a cada avaliação



5.4 SINTOMAS TORÁDICOS

Não houve significância estatística na diferença entre as médias das somas dos escores dos sintomas torácicos tomados na última avaliação e na pré-avaliação durante o uso da tartrazina (p-valor 0,166). Além disto esta variação é negativa, observando-se na verdade uma diminuição na média dos escores entre a 4ª e a pré-avaliação. Quanto ao placebo, as médias das somas dos escores torácicos foi igual a zero nestas duas avaliações, de forma que o p-valor não foi aplicável. Quando comparadas as variações entre placebo e tartrazina também não houve significância estatística (p-valor 0,166).

As médias dos escores torácicos encontrados nos desafios com placebo e tartrazina e as comparações feitas com o teste de Wilcoxon encontram-se na tabela 5.

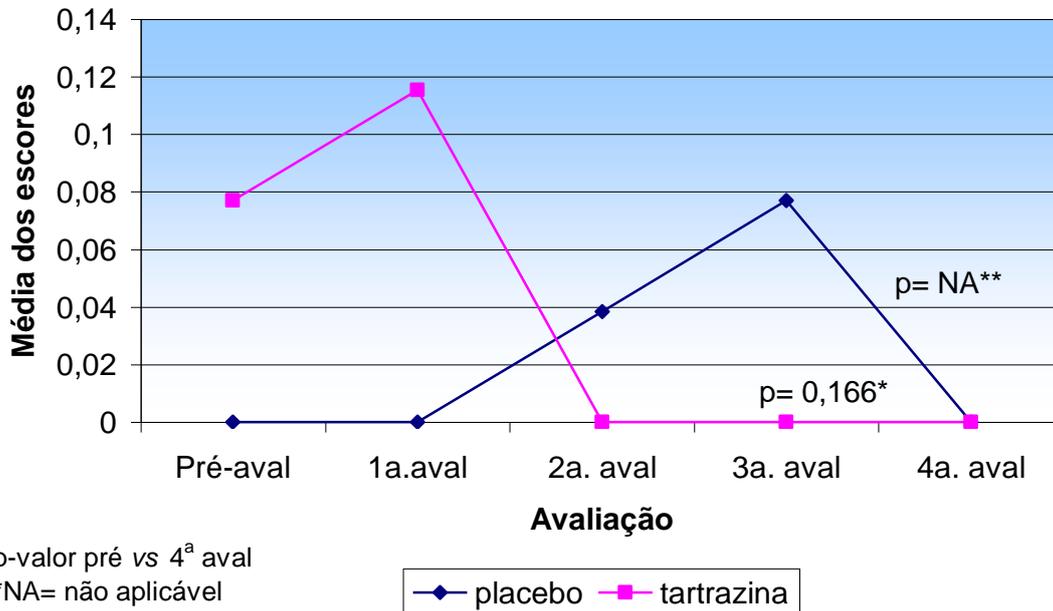
As médias das somas dos escores torácicos em cada avaliação nos desafios com placebo e tartrazina encontram-se no gráfico 3.

Tabela 5. Médias das somas dos escores torácicos com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.

Escore torácicos	Placebo		Tartrazina	
	Pré-avaliação	4ª avaliação	Pré-avaliação	4ª avaliação
Soma dos escores (média ± DP)	0,000	0,000	0,077±0,272	0,000
Varição dos escores (média ± DP)		0,000		-0,076 ± 0.271
p- valor (Wilcoxon) tartrazina vs placebo		NA*		0,166
p- valor (Wilcoxon)			0,166	

* Não aplicável

Gráfico 3. Médias das somas dos escores torácicos a cada avaliação



5.5 SINTOMAS CUTÂNEOS

Não houve significância estatística nas diferenças entre as médias das somas dos escores dos sintomas cutâneos tomados na 4^a avaliação e na pré-avaliação durante o uso do placebo (p-valor 0,563). Apesar de ter sido encontrada significância estatística nestas diferenças quando foi usado a tartrazina (p-valor 0,015), esta significância é perdida quando comparadas as variações entre placebo e tartrazina (p-valor 0,145).

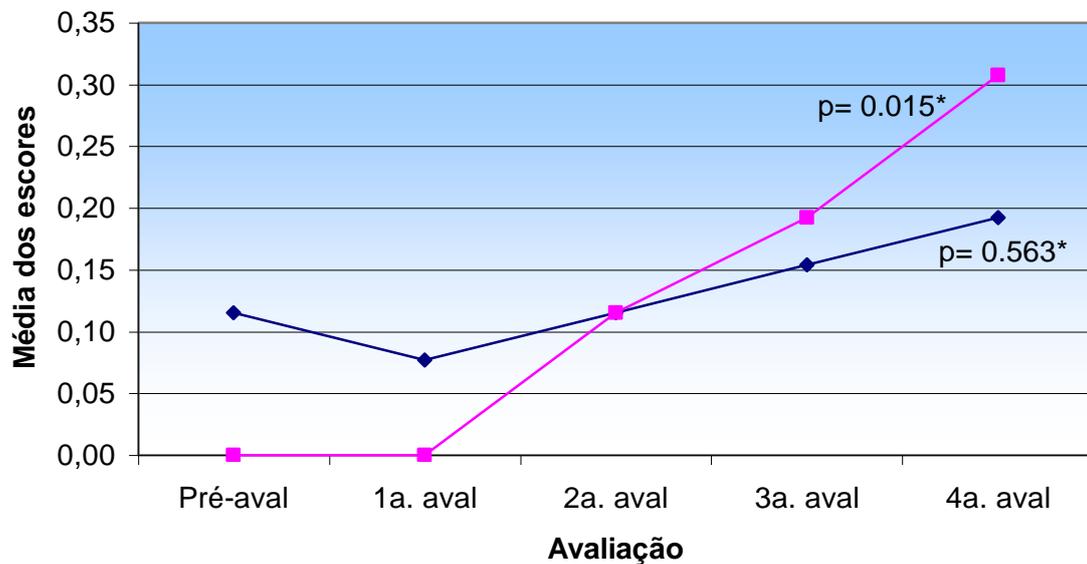
As médias das somas dos escores cutâneos encontrados nos desafios com placebo e tartrazina e as comparações feitas com o teste de Wilcoxon encontram-se na tabela 6.

As médias das somas dos escores cutâneos em cada avaliação para placebo e tartrazina encontram-se no gráfico 4.

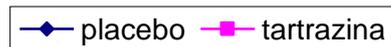
Tabela 6. Médias das somas dos escores cutâneos com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.

Escores cutâneos	Placebo		Tartrazina	
	Pré-avaliação	4ª avaliação	Pré-avaliação	4ª avaliação
Soma dos escores (média ± DP)	0,115±0,588	0,192±0,567	0,000	0,308±0,618
Variação dos escores (média ± DP)	0,076 ± 0,483		0,307 ± 0,617	
p- valor (Wilcoxon)	0,563		0,015	
tartrazina vs placebo p- valor (Wilcoxon)			0,145	

Gráfico 4. Médias das somas dos escores cutâneos a cada avaliação



*p-valor pré vs 4ª aval



5.6 SINTOMAS NASAIS, TORÁDICOS E CUTÂNEOS EM CONJUNTO

A diferença entre as médias das variações dos escores nasais, torácicos e cutâneos tomados em conjunto, entre a 4ª e a pré-avaliação durante o uso do placebo ou da tartrazina não mostraram significância estatística.

As médias da soma total destes escores encontrados nos desafios com placebo e tartrazina e a comparação das suas diferenças considerando a última avaliação e a pré-avaliação pelo teste de Wilcoxon encontram-se na tabela 7.

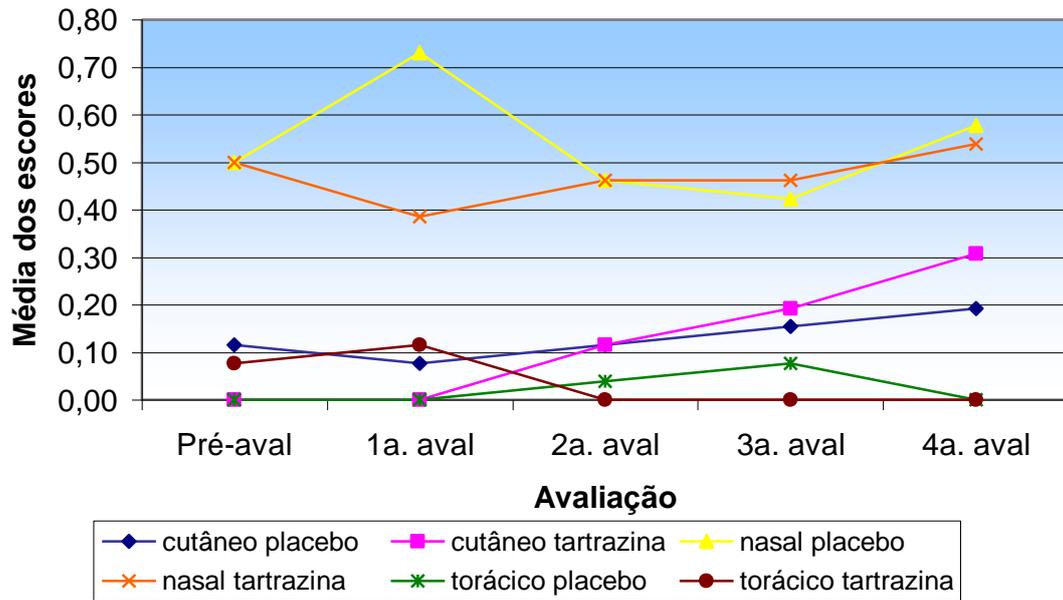
Uma visão geral das médias das somas dos escores cutâneos, torácicos e nasais em cada uma das avaliações pode ser vista no gráfico 5.

Tabela 7. Médias das somas dos escores nasais, torácicos e cutâneos com placebo e tartrazina na pré-avaliação e na 4ª avaliação e suas variações.

Total do escore clínico (N + T + C)*	Placebo		Tartrazina	
	Pré-avaliação	4ª avaliação	Pré-avaliação	4ª avaliação
Soma Total dos escores (média ± DP)	0,615±1,023	0,769±0,863	0,577±0,643	0,846±0,784
Varição Total dos escores (média ± DP)	0,153±0,967		0,269±0,724	
tartrazina vs placebo p- valor (Wilcoxon)			0,875	

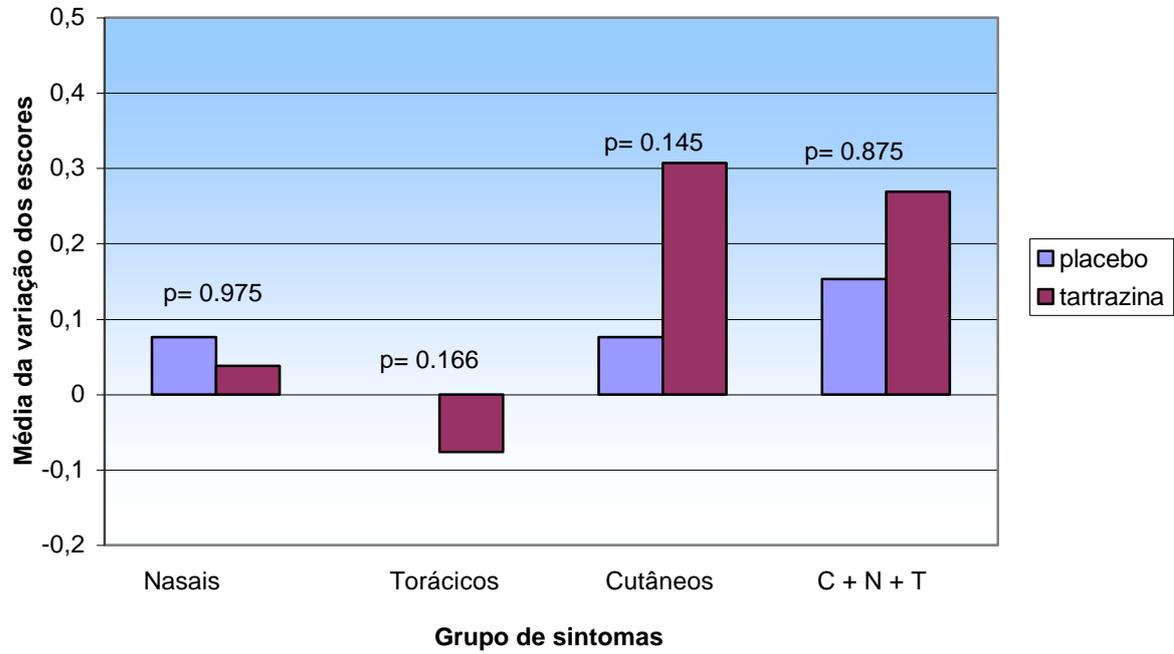
*nasais + torácicos + cutâneos

Gráfico 5. Médias das somas de cada grupo de escores a cada avaliação



As médias das variações dos escores de sintomas tomados entre a última avaliação e a pré-avaliação para cada um dos grupos de sintomas e para os 3 grupos tomados em conjunto pode ser verificada no gráfico 6, assim como o p-valor da comparação destas variações entre a tartrazina e o placebo.

Gráfico 6. Médias das variações dos escores de sintomas entre a 4ª avaliação e a pré-avaliação



Os dados de cada um dos 26 pacientes que completaram o estudo são mostrados nas tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4.

DISCUSSÃO

O papel da tartrazina nas doenças de natureza alérgica vem sendo estudado desde a década de 60 e a maioria das publicações encontradas concentra-se nas duas décadas seguintes. Nesta época, certo número de pesquisas em asma e urticária mostrava resultados positivos durante a exposição dos pacientes à tartrazina. No entanto, nos anos 80 avanços significativos foram feitos no entendimento das reações adversas aos alimentos. Assim, doutrinas baseadas em experimentos não controlados ou pesquisas não cegadas tornaram-se inaceitáveis. Anderson (1994) listou os marcos que levaram às mudanças dos princípios aceitáveis no campo de reações adversas aos alimentos e aditivos alimentares. O estabelecimento do desafio duplo-cego controlado por placebo como padrão ouro para o diagnóstico das reações aos alimentos e a percepção de que as reações do tipo alérgico à tartrazina, ao contrário dos relatos prévios, pareciam ser incomuns, foram dois destes marcos.

O real papel da tartrazina nas manifestações clínicas de pacientes com doenças alérgicas, especialmente naqueles sensíveis ao AAS, ainda não está esclarecido. A consulta pública feita pela ANVISA em agosto de 2002 (ANVISA, Consulta Pública nº 68, 2002) e os alertas obrigatórios nos rótulos dos medicamentos quando este corante está presente, tanto no Brasil (ANVISA, RDC nº 137, 2003) quanto nos Estados Unidos (*Code of Federal Regulation* 21CFR74.705, 2002), mostram o quanto esta questão ainda é atual.

Durante a revisão bibliográfica, não foram encontradas publicações brasileiras a respeito de testes de provocação oral com tartrazina, o que revela a presente pesquisa como o primeiro estudo nacional de intervenção com este corante amarelo.

Este estudo empregou criterioso método, tendo como base o desafio duplo-cego controlado por placebo, cruzado e randomizado, em uma população estritamente de atópicos,

com asma, rinite, urticária ou sensibilidade a AINH, para avaliar os efeitos da exposição à tartrazina. A existência de história prévia sugestiva de reação ao corante amarelo não era um critério para inclusão do paciente no estudo. Por outro lado, o relato de qualquer reação anafilática prévia, ainda que o agente causal suspeito fosse a tartrazina, era critério para exclusão do paciente. Esta pesquisa não teve como objetivo diagnosticar reações pontuais à tartrazina, mas avaliar as reações que esta substância pudesse possivelmente causar ao ser ingerida por pacientes atópicos, com alguma doença alérgica de base, seja exacerbando este quadro ou deflagrando outro sintoma de alergia.

Corroborando a adequação do desenho deste estudo a constatação de que alguns desafios positivos com tartrazina de modo simples-cego não tiveram seus resultados confirmados quando repetidos de modo duplo-cego (Weber et al., 1979; Stevenson et al., 1992). Também, os estudos com aditivos que não utilizaram placebos como controles foram incapazes de associar as respostas positivas especificamente à substância testada (Simon, 2000). Além disto, o desafio cruzado, no qual todos os pacientes recebem tanto a substância a ser testada quanto o placebo, em dias diferentes, possibilita a detecção de possíveis reações falso-positivas, aumentando a credibilidade do estudo (Park et al., 2008). Outro aspecto a ser considerado é a utilização do placebo invariavelmente antes do aditivo, o que pode ser um viés de observação, especialmente quando são retiradas as medicações de tratamento da doença de base antes do desafio. Neste caso, aumenta a possibilidade de se interpretar erroneamente como uma reação positiva o que pode ser, na realidade, uma exacerbação natural do quadro pré-existente de urticária crônica ou asma. Assim, a randomização na ordem de administração das cápsulas de placebo e tartrazina é fundamental (Weber et al., 1979; Simon, 2000; Nettis et al., 2003).

Na presente pesquisa, as técnicas do DDCCP e o escore dos sintomas para avaliação clínica (Quadro 1) foram adaptados do trabalho de Bock e colaboradores (1988), que foi reconhecido como o “estado da arte” para a avaliação apropriada das reações adversas aos alimentos pela Academia Americana de Alergia e Imunologia (Anderson, 1994). A graduação dos sintomas pelo escore permitiu tanto a pré-avaliação do paciente antes de iniciar o desafio, criando uma linha de base, quanto a observação da evolução dos sintomas após a ingestão de cada cápsula do desafio. As avaliações clínicas durante os desafios foram realizadas 50 minutos após a administração da 1ª e 2ª cápsulas e 1 hora após a 3ª cápsula. A avaliação final foi feita 2 horas após a administração da última cápsula. O fato de os pacientes apresentarem doenças alérgicas crônicas, como asma, urticária e rinite, que podem

normalmente variar suas manifestações durante o período de observação, traz a necessidade de avaliações minuciosas e a comparação com o escore basal.

No nosso estudo, a medida da limitação ao fluxo aéreo pelo PFE permitiu a monitoração da função respiratória dos pacientes, sendo utilizado sempre um monitor portátil da mesma marca, exclusivo para cada paciente durante o desafio. Resolvemos que os valores do PFE obtidos a partir da administração da 1ª cápsula fossem comparados com os valores da pré-avaliação e expressos como suas variações percentuais, pois entendemos que esta comparação seria a mais adequada para cada paciente em cada desafio. No entanto, Vedanthan e colaboradores (1977), que também calcularam a mudança percentual dos valores de VEF_1 em relação aos valores basais durante o desafio oral com tartrazina, expressaram estes valores como percentuais do VEF_1 previsto.

Outros estudos também utilizaram o PFE para avaliação da obstrução ao fluxo aéreo (Tarlo e Broder, 1982; Genton, 1985; Hariparsad et al., 1984; Garcia et al., 1994; Supramaniam e Warner, 1986). Apesar do PFE já ter sido considerado um método inacurado para medir a obstrução das vias aéreas por ser esforço-dependente, Stevenson (1986) ponderou que mesmo para os pesquisadores que usaram valores de VEF_1 através de espirometria existe controvérsia sobre qual variação de valores evidencia uma resposta asmática. Para monitorar a asma o PFE é adequado, devendo preferencialmente ser comparado às melhores medidas prévias do próprio paciente e utilizando dispositivo da mesma marca (*National Institutes of Health – GINA*, 2008; Pereira et al., 1998). As exacerbações da asma são caracterizadas pelo decréscimo no fluxo de ar expirado, que pode ser quantificado por medida da função pulmonar, seja esta PFE ou VEF_1 . Estas medidas são indicadores mais confiáveis da severidade da limitação ao fluxo aéreo do que o grau de sintomas, apesar deste último poder constituir medida mais sensível do início da exacerbação, porque o aumento dos sintomas usualmente precede a deterioração do pico de fluxo (*National Institutes of Health – GINA*, 2005). No manejo das exacerbações agudas da asma, a variação do PFE é tomada como parâmetro para determinar o grau de severidade dos ataques agudos e a abordagem terapêutica de acordo com a Estratégia Global para Manejo e Prevenção da Asma atualizada em 2008 (*National Institutes of Health – GINA*, 2008).

As doses de tartrazina administradas neste ensaio clínico foram de 5, 10 e 20 mg, alcançando a dose cumulativa de 35mg. Estas mesmas doses foram testadas num estudo mais recente (Nettis et al., 2003), porém os autores comentaram que elas poderiam ser menores do que aquelas ingeridas numa refeição normal. Fica a dúvida se na realidade esta comparação está sendo feita com a IDA. Tarlo e Broder (1982) utilizaram as dose de 1, 5 e 15 mg de

tartrazina, justificando ser esta dose máxima a escolhida por ser equivalente à ingestão diária média na dieta da América do Norte. Settupane e colaboradores (1975 e 1976) relataram que a dose máxima diária de tartrazina ingerida *per capita* foi estimada em 16,3 mg pela Academia Nacional de Ciências de Washington em 1971. Recentemente na França, a dose teórica média de tartrazina ingerida diariamente foi estimada em 0.39 mg/kg para adultos e 0.96 mg/kg para crianças, ou seja, respectivamente 5,3% e 12,8% da IDA, porém é comentado que estas doses possam estar superestimadas. (Elkim et al., 2007)

Diversas pesquisas apresentaram grande variação na dose de tartrazina utilizada, de 0.22 mg (Settipane et al., 1975 e 1976), 1mg (Hariparsad et al., 1984), 25 mg (Weber et al., 1979) até 50mg (Stevenson et al., 1986 e 1992; Spector et al., 1979; Devlin e David, 1992; Simon, 2000). Doses intermediárias de 10 mg foram usadas em outros estudos (Juhlin L, 1987; Asero, 2001 e 2002 a b). Dose cumulativa de 40mg dividida em 2 doses de 10mg e 1 dose de 20mg foi utilizada também mais recentemente para avaliação de rinite por aditivos (Pacor et al., 2004).

Chama atenção que, apesar da dose cumulativa de tartrazina chegar a 75 mg quando somadas a primeira dose de 25 mg e a segunda dose de 50 mg nos desafios realizados por Stevenson e colaboradores até 1986, resposta positiva só foi encontrada no desafio duplo-cego com urticária em 1 paciente do total de 24. Nenhum paciente apresentou resposta positiva para asma no desafio duplo-cego com tartrazina neste período e nem nos resultados definitivos de 1992, quando passou a ser administrada dose única de 50 mg, totalizando 194 asmáticos testados, todos sensíveis ao AAS (Stevenson et al., 1986 e 1992). Os resultados encontrados por Stevenson foram muito valorizados, dado o rigor do método utilizado. Apesar das doses utilizadas terem sido consideradas comparativamente altas, a reação a tartrazina foi rara e a reação cruzada com AAS não foi confirmada (Bush et al., 2009). Autores do mesmo grupo desafiaram com 50 mg de tartrazina outros 65 pacientes com urticária crônica, não encontrando qualquer resultado positivo (Simon et al., 1998; Simon, 2000).

Murdoch (1987) mostrou que, mesmo sem apresentar sintomas, nove entre dez pacientes apresentaram aumento significativo no nível plasmático de histamina em média 100 minutos após a ingestão de 150mg de tartrazina. As doses de 5 e 50mg não tiveram efeitos semelhantes. Estes resultados em pacientes sadios, 50% deles atópicos, mostram a possibilidade de ocorrência de reação inespecífica quando doses muito elevadas de tartrazina são administradas.

No Brasil, a ingestão potencial semanal de tartrazina por crianças de 3 a 14 anos foi estimada em 0,4% da ingestão semanal aceitável (Toledo et al., 1992). Extrapolando estes cálculos para os adultos, a dose testada foi muito superior à provável ingestão diária pelos pacientes que participaram desta pesquisa, porém é semelhante a de alguns outros estudos já citados. As doses por nós testadas foram determinadas tomando por base o máximo permitido de tartrazina em 100ml de refrigerante e 100g de biscoito tipo petisco, parecendo ser apropriada sob este ponto de vista, já que nestes a concentração máxima de tartrazina permitida é respectivamente 0,01g /100ml e 0,02 g /100g do alimento.

A adoção de uma dieta hipoalergênica durante nosso estudo, além da admissão dos pacientes em jejum, permitiu um maior controle de possíveis fatores desencadeadores de reações adversas que não a substância testada. Os alimentos permitidos na dieta foram selecionados baseados em estudos prévios, nos quais uma dieta de eliminação era fornecida aos pacientes com urticária crônica ou dermatite atópica, a fim de avaliar a remissão do quadro (Zuberbier et al., 1995; Worm et al., 2000) ou era usada antes da realização dos desafios orais para testar alimentos suspeitos de estarem envolvidos em quadros de reação alérgica (Sicherer, 1999; Bock et al., 1888, Genton et al., 1985). Os pacientes participantes sabidamente não apresentavam intolerância aos alimentos incluídos na dieta oferecida.

Para a primeira análise estatística do nosso trabalho, foi feita abertura parcial dos códigos, de modo que o farmacêutico encarregado de selar, codificar e randomizar as cápsulas, denominou como “A” ou “B” as duas substâncias. Os sintomas que apareceram até 1 hora após a administração da última cápsula e não persistiram na avaliação final, não fizeram parte da avaliação estatística. As somas das médias dos escores dos itens avaliados em cada grupo de sintomas, nasais, torácicos e cutâneos, foram comparadas entre a pré-avaliação e a 4ª avaliação, realizada duas horas após a última cápsula, para mensurar se havia diferença estatística entre elas. A seguir, as variações destas médias foram comparadas entre as duas substâncias, também para cada grupo de sintomas. As médias das variações percentuais do PFE na 4ª avaliação em relação à pré-avaliação foram comparadas entre as duas substâncias. Apenas após finalizar estas análises estatísticas iniciais e de determinar o encerramento da realização dos desafios, o código foi definitivamente aberto.

Completaram este estudo 26 pacientes, sendo possível o emprego de ferramentas estatísticas para análise dos resultados baseado no desenho duplo-cego e cruzado, com nível de significância α de 0,05 e poder de prova $1 - \beta$ de 0,8. Apesar deste número de pacientes ser limitado, a menor amostra possível para análise dos dados seria de 24 (ANVISA, RE no. 478, 2002). Acreditamos que o aumento desta amostra seria interessante para detecção de

diferenças menores entre os dois grupos. Foi visto, porém, que a execução de um ensaio deste tipo, além de trabalhosa, exige disponibilidade do paciente, que deve comparecer à Unidade de Pesquisa pelo menos três vezes, em dias diferentes, permanecendo por pelo menos seis horas nos dois dias dos testes de provocação. Acreditamos ter sido esta questão a causa do grande número de desistências, levando à exclusão de 11 pacientes que já haviam passado pelo processo de seleção e considerados incluídos, mas que faltaram ao primeiro ou ao segundo desafio. Com esta percepção, após as primeiras análises estatísticas, deixamos de chamar para os testes de provocação 9 pacientes que também haviam passado pela seleção. As evidências da inexistência de diferença estatisticamente significativa entre as duas substâncias testadas e o grande percentual de desistência dos pacientes em participarem da primeira ou completarem a segunda etapa do estudo, justificaram este procedimento.

Mesmo sem considerar estes últimos pacientes, chama atenção a grande perda que tivemos, chegando à exclusão de cerca de 50% dos pacientes que entraram no processo de seleção. Dentre a maioria dos excluídos, estavam 11 pacientes que não atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e mais os 11 pacientes que mesmo incluídos no estudo não compareceram à primeira ou segunda etapa. Percebemos que nosso método foi muito rigoroso ao selecionar os pacientes, os quais deveriam atender aos critérios de inclusão e exclusão, ter pelo menos dois TCLI positivos e os resultados dos seus exames complementares gerais deveriam estar dentro dos limites da normalidade. Embora este grau de exigência tenha sido necessário para execução deste ensaio clínico, padronizado e seguro, ele criou vários fatores que puderam levar à exclusão dos pacientes. Além disto, o período longo diário em que os pacientes deveriam ficar disponíveis durante os desafios, deve explicar o porquê de tantas faltas. Apesar de a presença de distúrbios como ansiedade e depressão não constarem como critério de exclusão, dois pacientes foram excluídos por apresentarem tais alterações, já que estas poderiam comprometer a avaliação do ensaio clínico.

Dentre os artigos revisados, alguns têm amostra particularmente reduzida no DDCCP com tartrazina. Tarlo e Broder (1982) publicaram os dados de 24 asmáticos e Hariparsad e col (1984) de 18. Fulsang e colaboradores (1994) realizaram DDCCP em 16 crianças atópicas de um total de 335 que foram submetidas a um estudo aberto. Devlin e David (1992) fizeram DDCCP múltiplo em 12 crianças com dermatite atópica. No primeiro trabalho de Stevenson e colaboradores (1986), 24 pacientes com urticária foram estudados. Diferentemente da maioria destes estudos citados, nossa amostra de 26 pacientes é heterogênea em relação aos diagnósticos apresentados e o elo que os une é a presença de atopia. Na revisão sistemática sobre asma como reação adversa à tartrazina, publicada pela *Cochrane Library* (Ram e Arden,

2008) os autores consideraram que novos ensaios clínicos controlados por placebo devam ser realizados com maior tamanho de amostra, para confirmar a ausência de qualquer efeito da sobre a asma.

Na anamnese colhida no processo de seleção, foi percebido que apenas um dos pacientes apresentava história de reação ao corante amarelo com relação temporal à ingestão e reprodução nas exposições subseqüentes. Este paciente foi excluído por apresentar reação do tipo anafilático. Os outros pacientes foram levados a participar do estudo por suspeitarem da tartrazina ou por estarem interessados na investigação desta substância como possível causa do seu quadro alérgico. Alguns foram alertados para tal possibilidade através de médicos, leigos, mídia ou leitura da bula de medicamentos.

Dos 26 pacientes que completaram este estudo, 17 (65,3%) eram do sexo feminino. O predomínio do sexo feminino foi observado em vários outros estudos, variando de 61 a 70% (Weber et al., 1979; Simon et al., 1998; Worm et al., 2000; Di Lorenzo et al., 2005; Pacor et al., 2004; Nettis et al., 2003; Park et al., 2008).

A atopia foi uma característica presente em 100% dos nossos pacientes, considerada um dos critérios de inclusão. Optamos por considerar atópico o paciente com pelo menos dois TCLI positivos, embora para definição clínica usual de atopia baste a presença de um teste positivo (Sadeghnejad et al., 2009; Johansson et al., 2004).

Outras pesquisas que realizaram desafio oral com aditivos nas doenças alérgicas não consideraram a presença de atopia como critério de inclusão, sendo observada variação na frequência desta característica. Nettis e colaboradores (2003) observaram atopia em 19,6% dos pacientes submetidos a um DDCCP com tartrazina na tentativa de reproduzir o quadro de urticária aguda apresentado após refeição com corante. Park e colaboradores (2008) encontraram atopia em 53,7% dos pacientes com doenças alérgicas, como asma, rinite, urticária crônica, alergia a droga e dermatite atópica, submetidos a um DDCCP com uma mistura de aditivos, dentre eles a tartrazina. Apesar de atopia estar presente em apenas 11,6% do total de crianças com urticária crônica ou recorrente testadas com aditivos por Supramanian e Warner (1986), eles observaram uma impressionante associação entre atopia e reação positiva à tartrazina, já que 45,5% das crianças que reagiram a tartrazina tiveram teste cutâneo positivo aos ácaros da poeira. Porém, segundo Weber (1993), o método por eles utilizado é passível de crítica e por isso seus resultados são questionáveis. Tarlo e Broder (1982) relataram testes cutâneos positivos para aeroalérgenos comuns em 39% dos 28 pacientes asmáticos submetidos a um DDCCP com tartrazina.

A população do nosso estudo é, então, particular no que diz respeito à atopia, a qual já foi associada ao desenvolvimento de reações adversas aos aditivos alimentares (Hannuksela e Lahti, 1986; Wuthrich, 1993; Fulsang et al., 1994). Entretanto, foi notado que em dois casos bem documentados de reação adversa à tartrazina descritos na literatura, os pacientes que desenvolveram urticária não eram atópicos (Stevenson et al., 1986; Nettis et al., 2003).

Na prática clínica diária, continua sendo observado que, tanto para o público leigo quanto para alguns profissionais da área médica, adultos e crianças que apresentem algum quadro alérgico devam apresentar maior risco de ter reação aos corantes presentes nas balas, doces, refrigerantes e biscoitos. Numa pesquisa brasileira, a análise das respostas de 895 questionários enviados para pediatras de todo o país, a fim de avaliar o conhecimento destes sobre alergia alimentar, mostrou que 74,8% dos respondedores identificaram os corantes e aditivos alimentares como responsáveis pela alergia alimentar. Os autores concluem que há supervalorização do papel dos aditivos alimentares diante dos pacientes com sintomas que lembram os da alergia alimentar, já que a frequência com que ocorrem reações a estes aditivos é, na realidade, baixa e, se presentes, não são determinadas por mecanismos imunológicos, não podendo ser considerados realmente alergia (Solé et al., 2007).

A grande maioria dos pacientes no nosso estudo possuía diagnóstico de rinite alérgica (92,3%), a qual foi concomitante com outras doenças estudadas em 62,5% dos casos. Nenhum dos pacientes estava em uso regular de anti-histamínico na semana anterior a cada um dos desafios, seja para rinite ou para urticária. Os quadros de rinite estavam controlados, sendo que 6 dos pacientes estavam em uso de corticóide tópico intra-nasal. O anti-histamínico seria permitido se o quadro de urticária o exigisse, porém os casos de urticária estudados foram leves, o que segundo a classificação utilizada (Zuberbier et al., 2001) significa menos de 20 placas em 24 horas e com prurido pouco intenso. Houve dois casos em que doses isoladas de antihistamínicos foram utilizadas para o alívio dos sintomas de rinite em alguns dos 7 dias que precederam os desafios. Não consideramos que estas doses isoladas tenham prejudicado os resultados encontrados.

Entre os pacientes incluídos, não havia o diagnóstico de asma persistente grave. Foram critérios de exclusão os casos dependentes de corticosteróide oral. Em outros estudos, a maior gravidade da asma esteve relacionada com reações falsamente positivas à tartrazina pela instabilidade das vias aéreas apresentada por estes pacientes, especialmente quando medicamentos broncodilatadores de manutenção foram retirados antes dos desafios (Spector et al., 1979; Weber et al., 1979; Weber, 1993; Hariparsad et al., 1984; Virchow et al., 1988; Stevenson et al., 1986 e 1992).

No presente estudo, todos os pacientes em tratamento para asma estavam controlados no momento dos desafios, segundo critérios adaptados do GINA 2005 (*National Institutes of Health, Global Initiative for Asthma*, 2005) e suas medicações foram mantidas. Nenhum dos pacientes havia feito uso de medicamento β -2 adrenérgico de curta duração para resgate na noite anterior ou na manhã dos desafios. O paciente que estivesse sem sibilância, tosse intermitente e dispnéia era submetido ao desafio, ainda que em alguns casos o PFE apresentado fosse baixo se expresso como percentual do previsto. De acordo com o GINA 2008 (*National Institutes of Health, Global Initiative for Asthma*, 2008), como a variação dos valores previstos do PFE é muito grande, estes não foram considerados úteis para julgar a normalidade de um dado indivíduo. Neste trabalho, tomamos como referência o PFE basal individual, aferido na pré-avaliação de cada um dos desafios. Os valores de PFE obtidos nas avaliações subseqüentes para cada sujeito da pesquisa foram comparados ao basal e expressos como sua variação percentual.

Alguns autores utilizaram um ponto de corte nos valores do VEF₁ e PFE apresentados antes dos desafios, no intuito de proteger aqueles indivíduos com baixos valores de possível piora da função pulmonar durante os testes de provocação. Stevenson et al. (1986 e 1992) suspenderam a realização do teste de provocação com tartrazina no paciente cujo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) fosse menor que 70% do previsto. Genton et al. (1985) também não testaram os pacientes com PFE menor que 70% do previsto. Garcia e colaboradores (1994) exigiram PFE mínimo de 300 L/min para um dos seus grupos a ser submetido a um DDCCP com aditivos.

Reavaliando todos os casos em relação ao PFE, é interessante discutir dois deles por suas peculiaridades:

O paciente n° 18 (tabelas 8 e 9) foi o único a ter apresentado PFE < 300L/min na pré-avaliação de um dos desafios. Apresentava quadro de asma controlado do ponto de vista clínico, estando em uso de corticosteróide inalatório oral como medicação de manutenção. Foi observada, porém, falta de coordenação na manobra de inspiração máxima seguida de expiração forçada através do bocal do monitor portátil. Este paciente apresentou escore torácico igual a zero durante ambos os desafios e o monitoramento do PFE mostrou aumento durante o desafio com tartrazina e manutenção dos seus valores durante o desafio com placebo.

O paciente n° 24 (tabelas 8 e 9) apresentou PFE igual a 400 L/min no exame físico do processo de seleção e 350L/min na pré-avaliação do 1° desafio, que foi feito com tartrazina. O escore total para tórax neste desafio foi igual a zero até à 4ª avaliação. No momento da alta,

apresentou desconforto respiratório leve, sem taquidispnéia objetiva, com queda de 9% no valor do PFE e presença de subcrepitação à ausculta pulmonar. Após uso de 100 mcg de Salbutamol spray oral, o PFE retornou ao valor aferido na pré-avaliação. Na admissão da semana seguinte, referiu uso de medicação de resgate duas vezes ao dia naquela semana até 2 dias antes do desafio, estando assintomático naquele momento. O PFE na pré-avaliação foi 310 L/min, com aumento de 19% na 3^a. avaliação, justamente quando apresentou escore torácico igual a 1 devido a episódio isolado de tosse. A asma deste paciente estava parcialmente controlada, conforme classificado no documento IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma (Stirbulov et al., 2006). Este fato deve justificar a presença dos sintomas e a variabilidade do PFE. Seu diagnóstico de asma persistente moderada, para qual não estava sendo feito tratamento de manutenção, justifica esta situação.

Durante os desafios, não foi percebida piora evidente dos sintomas respiratórios ou cutâneos do quadro de base dos 26 pacientes, nem aparecimento de outros sintomas relevantes diferentes dos usualmente apresentados por eles. Houve, porém, 2 casos que merecem ser comentados:

Paciente feminino, 20 anos, portadora de rinite persistente moderada, apresentou prurido labial com escore 2 (“coçadura contínua por mais de 2 minutos por vez”), além de tosse também com escore 2 (“intermitente”), durante a avaliação feita 50 minutos após a administração da 1^a cápsula no 1^o desafio. Não apresentou, porém, eritema cutâneo, placas de urticária, dispnéia ou sibilância e o escore dos sintomas nasais permaneceu igual a zero. Seu PFE foi mantido sem variação percentual. Houve aumento da pressão arterial de 110x80 mmHg na pré avaliação para 150x90 mmHg. Frente à queixa do prurido, foi medicada com prometazina 25mg intra-muscular pela médica internista que participava do estudo, com resolução do quadro em 30 minutos. Esta paciente não retornou para o 2^o desafio que seria realizado 1 semana após, o que motivou sua exclusão. Apesar de ter sido a única paciente que teve o desafio suspenso por uma reação suspeita, a análise posterior dos sintomas apresentados mostrou que a reação não poderia ser considerada definitivamente positiva, já que sinais objetivos de eritema cutâneo, placas de urticária ou queda do PFE não foram observados. Além disto, houve aumento da pressão arterial, enquanto a alteração esperada seria queda da mesma no caso de uma reação sistêmica. No final do estudo, após abertura definitiva do código, foi constatada que a substância administrada no desafio desta paciente havia sido o placebo.

Paciente feminino, 52 anos, iniciou um dos desafios apresentando-se com urticária, mas não necessitou o uso de anti-histamínico para alívio (Pac n^o 23 – tabelas 8 e 9 do

Apêndice 9.4). Iniciou o desafio com escore cutâneo igual a 3, sendo observadas apenas 5 lesões de urticária nas pernas, com menos de 2 cm (escore 2 para urticária) e com prurido ocasional (escore 1 para prurido). Conforme o desafio progrediu, as lesões mantiveram-se restritas às pernas e o prurido desapareceu, de forma que na avaliação final o escore cutâneo desta paciente diminuiu para 2. Ela identificou a evolução do seu quadro como o habitual, não parecendo ter sido influenciado pela substância administrada durante o desafio, a qual foi identificada como placebo após a abertura do código.

Neste último caso, concretiza-se a importância do uso do placebo como controle cruzado, das informações colhidas a respeito da variação circadiana natural da doença de base, assim como da graduação dos sintomas através dos escores tomados pré e pós a administração das substâncias testadas. Park e colaboradores (2008) relataram 3 pacientes com reações positivas exclusivamente ao placebo. Outros 2 pacientes reagiram tanto ao placebo quanto à mistura de aditivos testada. Apenas 5 pacientes reagiram exclusivamente à mistura de aditivos. Diferença estatisticamente significativa não foi observada entre aqueles que reagiram positivamente aos aditivos alimentares e aqueles que reagiram positivamente ao placebo. Dois outros estudos duplo-cegos controlados por placebo com aditivos alimentares em urticária crônica mostraram positividade para o placebo num percentual semelhante à substância ativa testada. Hannuksela e Lahti (1986) encontraram que 1 de 44 pacientes com urticária testados com aditivos reagiu ao ácido benzóico, porém 1 destes pacientes também reagiu ao placebo. De modo similar, Kellet³ e colaboradores (1984 apud Simon, 2000) encontraram que 10% de 44 pacientes com urticária crônica reagiram a benzoato e/ou tartrazina, mas 10% desta mesma amostra também reagiu ao placebo.

No presente estudo, não existiu significância estatística na comparação das variações do escore dos sintomas entre placebo e tartrazina para nenhum grupo de sintomas separadamente e nem para estes em conjunto. Não houve também diferença estatística significativa na comparação dos escores tomados na pré-avaliação e na última avaliação com placebo para nenhum grupo de sintomas. Porém, houve diferença estatística significativa na comparação dos escores tomados na pré-avaliação e na última avaliação para sintomas cutâneos quando a tartrazina foi administrada. Para sintomas nasais e torácicos esta diferença não ocorreu.

³ Kellet JK, August PJ, Beck MH. Double-blind challenge tests with food additives in chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 1984;111(suppl):32

De fato, o escore cutâneo máximo apresentado na última avaliação com tartrazina foi igual a 2, sendo este o somatório de 1 (“poucas áreas de eritema tênue”) mais 1 (“coçadura ocasional”), nos dois casos a seguir relatados: Paciente masculino, 51 anos, apresentava diagnóstico de rinite intermitente leve e urticária crônica (pac n° 4 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4); Paciente feminino, 20 anos, tinha rinite intermitente moderada (pac n° 2 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4). Ambos tiveram escore igual a zero para sintomas nasais neste desafio com tartrazina, mostrando que o quadro de rinite não foi exacerbado. Os escores cutâneos de ambos com placebo foram iguais a zero.

Outros quatro casos, dentre eles dois pacientes com diagnóstico de sensibilidade a AINH (pac n° 6 e 17 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4), tiveram escore cutâneo igual a 1 na última avaliação com a tartrazina, todos eles devido a “coçadura ocasional”.

Foram observados também os seguintes casos: paciente feminino, 32 anos, portadora de asma intermitente e rinite persistente moderada, apresentou escore cutâneo igual a 1 na última avaliação com tartrazina, mas escore maior, igual a 2 (“poucas áreas de eritema tênue” + “coçadura ocasional”) na última avaliação com placebo (pac n° 12 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4); paciente feminino, 48 anos, portadora de urticária aguda recorrente, apresentou escore cutâneo igual a zero na última avaliação com tartrazina, mas teve escore igual a 1 (“coçadura ocasional”) na última avaliação com placebo (pac n° 7 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4); paciente feminino, 52 anos, portadora de urticária crônica (pac n° 23 – tabelas 8 e 9 do Apêndice 9.4) iniciou o desafio com placebo apresentando escore cutâneo igual a 3 e terminou com escore 2. Ela manteve escore zero durante todo o desafio com tartrazina. Seu caso já foi aqui detalhado.

São interessantes estas últimas observações, pois mostram o quanto subjetivos e pouco específicos os sintomas leves podem ser, tendo sido observados inclusive com placebo. Dessa forma, não podemos considerar definitivamente como positiva uma reação em que ocorram apenas dois sintomas leves de um grupo de sintomas cutâneos.

Em um dos artigos publicados em urticária crônica, no qual é estudado o efeito dos aditivos alimentares, incluindo a tartrazina, através de desafios simples-cegos, o autor afirma que julgar se uma reação é positiva ou negativa não é sempre fácil (Juhlin, 1981). O critério de positividade utilizado por este autor foi vago e descrito apenas como claros sinais de urticária ou angioedema dentro de 24 horas do desafio.

Sendo assim, o critério de positividade de uma reação adversa à exposição à tartrazina que foi adotado no presente estudo em relação aos escores cutâneos, nasais e torácicos foi o aumento de 33% no valor do escore em relação à variação total possível, o que corresponde

ao aumento de 3 pontos nos escores cutâneos e nasais e de 2 pontos nos escore torácicos, levando em conta que para o grupo de sintomas cutâneos e nasais a variação pode ser de 0 a 9 e para o grupo de sintomas torácicos pode ser de 0 a 6.

Para caracterizar positividade de uma reação do tipo asmático, deveria ocorrer queda maior ou igual a 20% do PFE inicial, não sendo suficiente apenas o aumento de 2 pontos nos escores torácicos. A queda dos valores do PFE a este nível implicaria na suspensão do desafio caso ocorresse após a primeira ou segunda cápsula da substância testada.

Na observação individual dos pacientes desta pesquisa durante os desafios, não foi identificada queda do $PFE \geq 20\%$ em nenhuma das avaliações (tabela 9). A comparação da média da variação percentual do PFE na 4ª. avaliação em relação à pré-avaliação não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o placebo e a tartrazina (tabela 3). Além disto, o gráfico da média da variação percentual do PFE em cada avaliação e na alta mostrou que as variações médias para tartrazina foram positivas, com aumento de 1 a 4 pontos percentuais em relação ao PFE aferido na pré-avaliação (gráfico 1). Pode-se concluir que o PFE manteve-se estável, pois além de positivas, as variações percentuais foram pequenas tanto para placebo quanto para tartrazina.

A respeito dos resultados para os sintomas torácicos, foi interessante a observação de que para a variação da média da soma dos escores torácicos tomados na 4ª avaliação e na pré-avaliação foi encontrado valor igual a zero para o placebo e um valor negativo para a tartrazina, sem significância estatística (gráfico 6). A substância tartrazina não pode, entretanto, ser considerada como um fator de melhora para sintomas torácicos. Este achado evidencia a variação espontânea na manifestação dos sintomas avaliados durante o período de estudo, não tendo relação com a substância testada. Fica mais uma vez firmado o quanto a avaliação dos sintomas através do quadro de escores utilizado foi minuciosa.

O critério de positividade para uma reação asmática durante desafio com tartrazina foi a queda maior ou igual a 25% no VEF_1 num estudo de Stevenson et al. (1986). Porém, no estudo feito pelo mesmo grupo posteriormente (1992), este critério mudou para queda do VEF_1 maior ou igual a 20%, da mesma forma que já havia sido adotado por outros autores (Spector et al., 1979; Settipane et al., 1975; Talo e Broder, 1982). Outros estudos consideraram como reação positiva a queda do PFE maior do que 20% da linha de base (Fulsang et al., 1994; Supramaniam e Warner, 1986; Genton et al., 1985).

Em relação à urticária, alguns autores utilizaram a “Regra dos Nove” para avaliar as reações dos seus pacientes quando expostos a tartrazina (Stevenson et al., 1986; Simon et al., 1998; Simon, 2000). Por esta regra, a superfície corporal era dividida em 11 áreas de

aproximadamente 9% da superfície total, cada uma delas podendo receber escore de 0 a 4 de acordo com a presença de placas de urticária. De acordo com um *workshop* em metodologia experimental para estudos clínicos de reações adversas aos alimentos e aditivos alimentares (Metcalf & Sampson, 1990), uma reação positiva era determinada pelo aumento de 300% ou de 9 pontos absolutos no escore cutâneo para urticária baseado na “Regra dos Nove”. Neste *workshop*, a queda de 20% no VEF₁ foi o padrão aceito para caracterizar uma reação asmática. Alguns estudos avaliaram as reações de urticária através de escores diferentes (Zuberbier et al., 1995) ou então foram menos rigorosos, utilizando critérios de positividade mal definidos como simplesmente o aparecimento de placas de urticária ou áreas de angioedema (Supramaniam & Warner 1986; Ortolani et al., 1984; Juhlin, 1987; Genton et al., 1985), além de prurido generalizado (Settipane et al., 1976; Settipane & Pudupakkam, 1975). O aumento de 35% na sensação do prurido aferido por analogia a uma escala visual foi considerado um dos critérios de positividade por Park e colaboradores (2008).

O gráfico da média da soma dos escores para cada grupo de sintomas em cada avaliação para o placebo e a tartrazina (gráfico 5), mostra maiores valores de escore para sintomas nasais durante os dois desafios, apesar de não existir significância estatística nas diferenças entre a avaliação final e a pré-avaliação para cada uma das substâncias nem na comparação destas variações entre elas. Foi notado, em alguns pacientes, desconforto nasal com sintomas predominantemente obstrutivos após a entrada no setor da Unidade de Pesquisa onde o estudo era realizado, sendo geralmente reconhecido como fator causal a refrigeração do local com ar condicionado.

De acordo com a avaliação clínica utilizada neste estudo, os sintomas que apareceram 1 hora após a administração da última cápsula e não persistiram na avaliação final, foram considerados fugazes. Estes sintomas leves, que não necessitaram tratamento de alívio para desaparecerem, não foram utilizados na avaliação estatística. Os gráficos da média das somas dos escores nasais e cutâneos (gráficos 2 e 4) realmente mostram que as médias são maiores na última do que na 3ª avaliação. Em relação à média dos escores torácicos, há diminuição na última avaliação para o placebo e manutenção da média da 3ª avaliação feita 1 hora após a 3ª cápsula para tartrazina (gráfico 3). Dessa forma, entendemos que a comparação entre a 4ª avaliação e a pré-avaliação tenha sido apropriada para análise estatística.

Os pacientes recebiam alta após o almoço e neste momento eram ainda aferidos o PFE e sinais vitais, cerca de 3 horas após a administração da última cápsula. Também não foram consideradas as medidas do PFE da alta na avaliação estatística, porque a média da variação percentual em relação à pré-avaliação mostrou curva ascendente a partir da 4ª avaliação

(gráfico 1). Desta forma, apenas foram comparadas os percentuais da 4ª avaliação em relação à pré-avaliação, entre placebo e tartrazina.

Apesar da 4ª e última avaliação no nosso estudo ser feita 2 horas após a administração de última cápsula com 20mg de tartrazina, o paciente era observado até a alta, 1 hora mais tarde. Deste modo, qualquer alteração neste período poderia ser também registrada. Nosso período de observação foi, então, de 5 horas após a administração da 1ª cápsula e 3 horas após a administração da 3ª cápsula. Além disto, fazíamos um contato telefônico perguntando sobre sintomas possivelmente apresentados até 24 horas após a administração da última cápsula. Nenhum paciente apresentou queixas nesta entrevista. O protocolo previa rever o paciente caso alguma alteração tivesse ocorrido.

O tempo de observação dos pacientes durante os testes de provocação com aditivos alimentares variou entre os diversos estudos. Bock e colaboradores (1988) comentaram que, para a suspeita de broncoconstricção após a ingestão de um alimento ou um aditivo alimentar, os pacientes devem ser monitorados por 1 a 2 horas após terem completado o desafio, já que a maior parte dos sintomas alérgicos deva ocorrer dentro deste período. Seguindo a mesma linha, Yunginger (1986) acrescentou que os desafios são mais confiáveis quando a ingestão do alimento é associada com o desenvolvimento de sintomas dentro de 1 a 2 horas.

Stevenson e colaboradores (1986) tomaram os escores para avaliação de pacientes com urticária até 4 horas após a administração da última cápsula de tartrazina e novamente 20 horas após. Entretanto, o único caso de reação positiva apresentou prurido intenso generalizado, eritema das mãos e pescoço e urticária generalizada 30 minutos após a ingestão de 50 mg de tartrazina num desafio duplo-cego, com resolução espontânea do quadro uma hora e meia após. Em relação ao desafio dos pacientes com asma, era avaliado se havia queda do VEF₁ durante as 3 horas após a administração da tartrazina. Mais tarde, o mesmo grupo de autores publicou novos resultados (Stevenson et al., 1992), relatando o caso de uma paciente que apresentou urticária 2 horas e meia após a ingestão de 25 mg de tartrazina. Entretanto, esta mesma paciente não teve qualquer manifestação de urticária até 6 horas e meia após a administração de 50 mg de tartrazina. Os autores comentam que esta última sequência dose resposta não é o normal e provavelmente a urticária tenha ocorrido espontaneamente após a primeira dose de tartrazina ou por um outro fator. Virchow e colaboradores (1988) relataram que os sintomas de broncoconstricção, irritação conjuntival, rinorréia, prurido na pele e *rash* maculopapular difuso apareceram dentro de 45 a 90 minutos depois da ingestão da tartrazina e duraram de 1 a 3 horas. Um caso de urticária aguda após ingestão de tartrazina foi reproduzido por Nettis e colaboradores (2003) após 15 minutos da ingestão de 5mg de

tartrazina num DDCCP. Este grupo mantinha os pacientes em observação por 2 horas após o término dos desafios e solicitava retorno 42 horas após para excluir reações tardias. Considerando que a tartrazina deva provocar hipersensibilidade não alérgica, há autores que utilizam períodos maiores para observação de reações adversas, variando de 6 a 24 horas (Zuberbier et al.,1995; Ehlers et al., 1998; Park et al., 2008).

Nosso estudo limitou-se aos testes de provocação com a tartrazina isoladamente, de forma que a nenhuma conclusão podemos chegar sobre um possível efeito somatório entre os diversos aditivos contidos nos alimentos para causar reações adversas. Este efeito foi abordado por outros autores (Park et al, 2008; Di Lorenzo et al 2005; Fulsang et al., 1994; Zuberbier et al.,1995). Dos pacientes com urticária crônica que tiveram remissão do quadro durante uma dieta livre de aditivos e que tiveram resultado positivo no desafio com uma mistura de aditivos, apenas 20% apresentaram resultados positivos quando desafiados com os aditivos isoladamente (Di Lorenzo et al., 2005; Zuberbier et al., 1995). Os pesquisadores sugeriram que os aditivos devam ser apenas agravantes da urticária e possivelmente exerçam um efeito sinérgico entre eles quando associados.

Apesar de existirem muitos artigos publicados a respeito de aditivos alimentares como possíveis fatores causais de reações adversas como asma, urticária ou rinite, tendo parte destas publicações tratado de desafios orais exclusivamente com tartrazina, não foram encontrados estudos nacionais publicados a respeito da tartrazina com desenho semelhante a este que foi aqui descrito e discutido. Os resultados negativos encontrados estão de acordo com a tendência dos estudos internacionais nas últimas décadas, nos quais a tartrazina deixa de ter a importância que até então lhe era atribuída com relação à asma e à urticária, mesmo nos pacientes sensíveis ao ácido acetil-salicílico, passando a ser considerada causa incomum e rara de reações adversas deste tipo (Simon et al.,1998; Stevenson et al., 1992; Park et al., 2007; Netter et al., 2003; Anderson, 1994). Um grupo de autores espanhóis, ao relatar sua experiência de 10 anos com uma ampla bateria de aditivos em testes de provocação oral , num total total de 1941 testes, sendo 1110 em pacientes com urticária e 831 em pacientes com asma, foram incisivos ao se demonstrarem céticos a respeito dos aditivos terem algum papel etiológico nos processos de urticária e ao concluírem que, salvo em casos pontuais, o estudo de aditivos em doença alérgica constitui “certa perda de tempo” (Garcia et al., 1994). Nos resultados por eles apresentados, 4 de 202 pacientes “pareceram” exacerbar o quadro de urticária crônica com tartrazina, mas nenhum de outros 122 pacientes com urticária aguda por AINH apresentou teste positivo com tartrazina. Além disto, em 104 pacientes com asma testados com tartrazina não houve reação positiva. Para estes autores, a dieta isenta de

aditivos não parece justificável, a não ser que exista uma clara e pontual evidência em determinado paciente. À conclusão semelhante chegaram os autores da revisão da *Cochrane Library* sobre os efeitos da tartrazina no manejo da asma (Ram e Ardem, 2008). Eles concluíram que a exclusão rotineira da tartrazina não deve beneficiar a maioria dos pacientes asmáticos, exceto aqueles poucos indivíduos com sensibilidade comprovada. Acrescentam que não existe evidência de que a tartrazina utilizada em medicamentos e alimentos faça a asma piorar e nem que traga qualquer melhora aos pacientes asmáticos se for evitada.

Ainda assim, Elkin e colaboradores (2007) argumentaram que, no intuito de prover informação às pessoas que eventualmente possam de fato ter intolerância à tartrazina, a presença da mesma em produtos destinados à alimentação ou em medicamentos deve ser claramente mencionada nos seus rótulos.

Nos Estados Unidos, o FDA, através do Código de Regulamentos Federais (*Code of Federal Regulations*), determinou que a bula dos medicamentos de prescrição para uso humano deva conter um alerta sobre as reações que a presença da tartrazina possa causar, destacando a asma. O alerta inclui uma observação a respeito da maior frequência de sensibilidade à tartrazina nos pacientes também sensíveis à aspirina. Por outro lado, o Conselho de Informação Alimentar Internacional (*International Food Information Council*) e FDA (*Food and Drug Administration*, Nov 2004 – updated 2009) organizaram um documento sobre ingredientes alimentares e corantes, no qual comentam as conclusões do Comitê em Hipersensibilidade a Constituintes Alimentares do FDA (*FDA's Committee on Hypersensitivity to Food Constituents*) a respeito do corante *FD&C Yellow No. 5*, em 1986. Foi concluído que a tartrazina poderia causar urticária em menos de 1 de 10000 pessoas e que não existia evidência de que ela poderia provocar ataques de asma. O documento também esclarece que a lei requer que este corante seja identificado na lista de ingredientes dos alimentos quando presente, o que permite que os poucos que sejam a ele sensíveis possam evitá-lo.

No Brasil, os últimos regulamentos da ANVISA a respeito da forma que a tartrazina deva ser identificada em medicamentos e alimentos são semelhantes aos americanos. Em medicamentos deve conter um alerta, no qual a asma é destacada como possível reação adversa ao corante, especialmente em pessoas sensíveis ao ácido acetil salicílico (ANVISA, RDC no.137, 2003). Em alimentos o nome tartrazina deve ser escrito por extenso na lista de ingredientes (ANVISA, RE no. 2652, 2005).

A amostra de pacientes do nosso trabalho é limitada quanto ao número, porém os métodos criteriosos adotados e sua utilização de modo cruzado, o tornam de grande valor.

Pela primeira vez, temos a descrição de um estudo brasileiro com tartrazina do tipo duplo-cego e cruzado. Apesar da expectativa que ensaios com métodos adequados e amostras maiores sejam realizados, pudemos analisar estatisticamente os nossos dados e mostrar que no nosso grupo de pacientes não houve diferença significativa entre placebo e tartrazina. A análise descritiva de alguns dos nossos pacientes e seus comportamentos quando expostos tanto à tartrazina quanto ao placebo, tornaram claro que se os resultados forem inadequadamente examinados, podem ser erroneamente interpretados. Com este trabalho, esperamos contribuir com dados que possam ser somados aos da literatura para esclarecimento sobre o papel da tartrazina nas doenças alérgicas.

A realização deste primeiro estudo duplo-cego controlado por placebo na UPC do HUAP possibilitou o estabelecimento de rotinas e procedimentos que permitirão a utilização deste método como ferramenta para novas pesquisas sobre sensibilidade a alimentos e medicamentos.

7 CONCLUSÕES

1. Houve diferença estatística na comparação dos escores cutâneos tomados antes e após a administração da tartrazina, porém as alterações cutâneas encontradas não foram expressivas para o diagnóstico de reação adversa à tartrazina.
2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre placebo e tartrazina na diferença dos escores clínicos cutâneos, nasais e torácicos tomados antes e após a administração oral destas substâncias.
3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre placebo e tartrazina na variação do pico de fluxo expiratório. Os valores médios do PFE não foram alterados após a administração oral de ambas as substâncias.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta pública nº 68, de 22 de agosto de 2002 [Internet]. [acessado em 07 de setembro de 2008]. Disponível em: www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/2002/68_2002.htm.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto-lei nº 986, de 21 de outubro de 1969 [Internet]. [acessado em 02 de julho de 2009]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Manual de boas práticas em biodisponibilidade e bioequivalência [Internet]. [acessado em 12 de agosto de 2009]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/publicacoes/index.asp>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe técnico nº 30, de 24 de julho de 2007 [Internet]. [acessado em 07 de setembro de 2008]. Disponível em: www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/30_240707.htm

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999 [Internet]. [acessado em 20 de setembro de 2008]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=182>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 540 de 27 de outubro de 1997 [Internet]. [acessado em 20 de setembro de 2008]. Disponível em: www.anvisa.gov.br/alimentos/legis/especifica/aditivos.htm

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 137, de 29 de maio de 2003 [Internet]. [acessado em 08 de julho de 2009]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7917&word>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 340, de 13 de dezembro de 2002 [Internet]. [acessado em 07 de setembro de 2008]. Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/340_02rdc.htm

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 2562, de 07 de outubro de 2005 [Internet]. [acessado em 28 de novembro de 2008]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=19125&word=>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 894, de 29 de maio de 2003 [Internet]. [acessado em 12 de agosto de 2009]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1914&word=>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 572, de 5 de abril de 2002 [Internet]. [acessado em 07 de setembro de 2008]. Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/572_02re.htm.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 478, de 19 de março de 2002 [Internet]. [acessado em 12 de Agosto de 2002]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=5364&word=>

American College of Allergy, Asthma & Immunology. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Part 1: acute urticaria / angioedema. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2000 Dec [acessado em 07 de março de 2009];85(6 pt 2):525-31.

Disponível em:

http://ovidsp.tx.ovid.com/spb/ovidweb.cgi?&S=KNKDFPIMCPDDMGEINCFLJHJLFPOFAA00&Link+Set=S.sh.15.16.19.40%7c3%7csl_10

Anderson JA. Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s. Ann Allergy. 1994;72:143-54.

Anderson JA. The establishment of common language concerning adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:140-4.

Asero R. Food additives intolerance: a possible cause of perennial rhinitis [letter]. *J Allergy Clin Immunol.* 2002a;110:937-8.

Asero R. Multiple intolerance to foods additives [letter]. *J Allergy Clin Immunol.* 2002b; 110: 531.

Asero R. Perennial rhinitis induced by benzoate intolerance [letter]. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:197.

Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double-blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child.* 2004;89:506–11.

Bell RT, Fishman S. Eosinophilia from food dye added to enteral feedings [letter]. *New Engl J Med.* 1990;322:1822.

Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:986-97.

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S147–S334.

Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, Sunyer J, Janson CM, Anto J, Jarvis D, Burney P. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey 1. *Allergy.* 2008;63:1301-9.

Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge – a new approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:116-26.

Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse reactions to food and drug additives. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7a. Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p.1169-87.

Chung KT, Fulk GE, Egan M. Reduction of azodyes by intestinal anaerobes. Appl Environ Microbiol. 1978;35:558-62.

Code of Federal Regulations; Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. 21CFR74.1705 p 412 [Internet]. 2002 [acessado em 31 de julho de 2009]. Disponível em: http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2002/aprqtr/21cfr74.1705.htm

Code of Federal Regulations; Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. 21CFR74.705 p 396 [Internet]. 2002 [acessado em 31 de julho de 2009]. Disponível em: http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2002/aprqtr/21cfr74.705.htm

Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7a. Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1267-1279.

Desmond RE, Trautlein JJ. Tartrazine (FDC yellow # 5) anaphylaxis: a case report. Ann Allergy. 1981;46:81-2.

Devlin J, David TJ. Tartrazine in atopic eczema. Arch Dis Child. 1992;67:709-11.

Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pelliteri M, Lo Bianco C, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2005;138:235-42.

Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. Allergy. 1998;53:1074-7.

Elhkim MO, Héraud F, Bemrah N, Gauchard F, Lorino T, Lambré C, et al. New considerations regarding the risk assesment on tartrazina. An update toxicological assesment, intolerance reactions and maximum theoretical daily intake in France. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;47:308-16.

Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, Björktén B, Brabäck L, Brunekreef B et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;121:141-7.

Food and Drug Administration (US), Department of Health & Human Services. Food ingredients and colors [Internet]. Nov 2004. [updated 05 de julho de 2009; acessado em 19 de agosto de 2009]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/ucm094211.htm#qayellow5>

Fuglsang G, Madsen C, Halken S, Jorgensen M, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy.* 1994;49:31-7.

Garcia JH, Sellés JG, Alvarez JMN, Aleman JAP, Sánches JDL. Incidencias de reacciones adversas con aditivos. Nuestra experiencia de 10 años. *Allergol Immunopathol.* 1994;22:233-42.

Genton C, Frei PC, Péroud A. Value of oral provocation tests to aspirin and food additives in the routine investigation of asthma and chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76:40-5.

Gerber JG, Payne NA, Oelz O, Nies AS, Oates JA. Tartrazine and the prostaglandin system. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63:289-94.

Grattan CE. Towards rationalizing the nomenclature and classification of urticaria: some guidance on guidelines. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:625-6.

Hannuksela M, Haahtela T. Hypersensitivity reactions to food additives. *Allergy.* 1987; 42: 561-75.

Hannuksela M, Lahti A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1986;25:178-80.

Hariparsad D, Wilson N, Dixon C, Silverman M. Oral tartrazine challenge in childhood asthma: effects on bronchial reactivity. *Clin Allergy*. 1984;4:81-5.

Jarvis D, Burney P. ABC of allergies: The epidemiology of allergic disease. *BMJ*. 1998;316:607-610.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.

Johansson SG, Hourihane JO'B, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.

Juhlin L. Additives and chronic urticaria. *Ann Allergy*. 1987;59:119-23.

Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*, 1981;104:369-81.

Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7^a Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1267-1279.

Kunz A, Zamora PP, Moraes SG, Durán N. Novas Tendências no tratamento de efluentes têxteis. *Quim Nova On-Line* [Internet]. 2002 [Acessado em 08 de julho de 2009];25(1):78-82]. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/qn/QN_OnLine_2002.htm

Lockey SD. Allergic reactions due to FD&C yellow no.5 tartrazine, an aniline dye used as coloring and identifying agent in various steroids. *Ann Allergy*. 1959;17:719-21.

Metcalf DD, Sampson HA, editors. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:421-42.

Michaëlsson G, Pettersson L, Juhlin L. Purpura caused by food and drug additives. *Arch Dermatol*. 1974;109:49-52.

Moneret-Vautrin DA. Food antigens and additives. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:1039-46.

Murdoch RD, Pollock I, Naeem S. Tartrazine induced histamine release *in vivo* in normal subjects. *J R Coll Physicians Lond*. 1987;21:257-61.

National Institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute [Internet]. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2008 [Acessado em 22 de fevereiro de 2009]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.

National Institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. 2005 [acessado em 08 de maio de 2009]. Disponível em: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1169>.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Suspected tartrazine-induced acute urticaria/angioedema is only rarely reproducible by oral rechallenge. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1725-9.

Ortolani C, Pastorello M, Luraghi MT, Torre DF, Bellani M, Zanusi C. Diagnosis of intolerance to food additives. *Ann Allergy*. 1984;53:587-91.

Ortolani C, Pastorello E, Fontana A, Gerosa S, Ispano M, Pravettoni V, Rotondo F, Corrado M, Zanussi C. Chemicals and drugs as triggers of food-associated disorder. *Annals of Allergy*. 1988;60:358-65.

Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Monossodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy*. 2004;59:192-7.

Park HW, Park CH, Park SH, Park JY, Park HS, Yang HJ, Ahn KM, Oh JW, Kim KE, Pyun BY, Lee HB, Min KU. Dermatologic adverse reactions to 7 common food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study [letter]. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1059-61.

Pereira CAC, Naspitz C, Sole D, editors. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 1998;24(4):171- 276.

Ram FS, Ardern KD. Tartrazine exclusion for allergic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software [Internet]. Acessado em 30 de março de 2009. Disponível em:

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=tartrazine&lang=pt>

Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study. *J Pediatr*. 1994;125:691-8.

Sadeghnejad A, Bleeker E, Meyers DA. Principles of genetics in allergic diseases and asthma. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7a. Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p.59-72.

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

Settipane GA, Chafee FH, Postman M, Levine M, Saker J, Barrick RH, Nicholas S, Schwartz HJ, Honsinger RW, Klein DE. Significance of tartrazine sensitivity in chronic urticaria of unknown etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57:541-6.

Settipane GA, Pudupakkam RK. Aspirin intolerance III. Subtypes, familial occurrence, and cross-reactivity with tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*, 1975;56:215-21.

Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10:226-34.

Simon RA, Bosso JV, Daffern PD, Ward B. Prevalence of sensitivity to food/drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1) pt 2: S154-S155.

Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr.* 2000;130:S1063- S1066.

Sole D, Jacob CM, Pastorino AC, Neto AP, Bums DA, Sarinho ES, Prado EA, Soares FJ, Rizzo MC, Silva MG, Rubini NP. O conhecimento de pediatras sobre alergia alimentar: estudo piloto. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25:311-6.

Spector MD, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64:500-6.

Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Pulmonary reactions to tartrazine. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992;3:222-227.

Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:182-191.

Stirbulov R, Bernd LAG, Solé D, editors. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29(5):222-245.

Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, Luczynska C, Garcia-Esteban R, Burney P, Antó JM. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(5):1033-9.

Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria. *Lancet.* 1986;328:907-9.

Tarlo SM, Broder I. Tartrazine and benzoate challenge and dietary avoidance in chronic asthma. *Clin Allergy*. 1982;12:303-12.

Taylor SL, Dormedy ES. Flavorings and colorings. *Allergy*. 1998;53:80-2.

Toledo MCF, Guerchon MS, Ragazzi S. Potencial weekly intake of artificial food colours by 3-14 year-old children in Brazil. *Food Addit Contam*. 1992;9:291-301.

Vedanthan PK, Menon MM, Bell TD, Bergin D. Aspirin and tartrazine oral challenge: incidence of response in chronic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:8-13.

Veien NK, Krogdahl A. Cutaneous vasculitis induced by food additives. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1991;71:73-4.

Virchow C, Szczeklik A, Bianco S, Schmitz-Schumann M, Juhl E, Robuschi M, Damonte C, Menz G, Serwonska M. Intolerance to tartrazine in aspirin-induced asthma: results of a multicenter study. *Respiration*. 1988;53:20-3.

Von Linstow ML, Porsbjerg C, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Prevalence and predictors of atopy among young Danish adults. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:520-5.

Weber RW, Hoffman M, Raine Jr DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo-dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:32-7.

Weber RW. Food additives and allergy. *Ann Allergy*. 1993;70:183-90.

Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2000; 30:407-14.

Wüthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy*. 1993;71:379-83.

Young E, Patel S, Stoneham M, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J Royal Coll Physicians London*. 1987;4:241-7.

Young E. Prevalence of intolerance to food additives. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997;4:111-4.

Yunginger JW. Proper application of available laboratory tests for adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:220-3.

Zuberbier T, Chantraine-Heiss S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1995;75:484-7.

Zuberbier T, Greaves M, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, Stingl G, Henz BM. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001;6:123-7.

9 APÊNDICES

9.1 FORMULÁRIOS DA PESQUISA

9.1.1 Dados Demográficos

INICIAIS

CÓD DO PACIENTE

DADOS DEMOGRÁFICOS

Identificação

Nome: _____

Sexo: _____ Cor: _____ Idade: _____ Data de Nascimento: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Profissão: _____

Faz uso de alguma medicação de rotina? Qual(is)?

Já apresentou reação de hipersensibilidade a medicamento? Se sim, qual?

Já apresentou reação de hipersensibilidade a corante amarelo? Se sim, qual?

Observações:

Assinatura: _____

Data ____/____/____

9.1.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE
-----------------	------------------------

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Críticos de Inclusão		
	SIM	NÃO
O voluntário tem idade entre 18 e 65 anos?*		
Tem história de asma?***		
Tem história de rinite alérgica?***		
Tem história de urticária?***		
Tem história de sensibilidade a analgésicos?***		
Tem história de sensibilidade a AINH?***		
O voluntário leu e assinou o consentimento informado?*		

* Para a inclusão do voluntário é necessária resposta afirmativa a estas condições.

***Para a inclusão do voluntário é necessária resposta afirmativa a pelo menos uma destas condições.

Críticos de Exclusão***		
	SIM	NÃO
Apresenta reações anafiláticas ou anafilactóides a medicações ou alimentos coloridos?		
Apresenta forma hereditária de angioedema?		
É portador de asma grave dependente de corticóide oral?		
Apresenta doença pulmonar além da asma ou doença sistêmica com repercussão pulmonar?		
Apresenta doença crônica hepática ou renal?		
Apresenta patologia cutânea que interfira na avaliação clínica?		
Usa regularmente medicação sistêmica que interfira com o estudo a ser realizado?		
Usa regularmente medicação beta bloqueadora?		
É gestante?		

*** Para a inclusão do voluntário é necessária resposta negativa a todas estas condições.

Assinatura _____

Data ____/____/____

9.1.3 Roteiro de anamnese

INICIAIS

CÓD DO PACIENTE

ROTEIRO DE ANAMNESE

1. Tem asma? () Não () Sim
 () chiado no peito () tosse () cansaço espontâneo () cansaço aos esforços
 () cansaço noturno () falta de ar () aperto no peito

Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) Há quanto tempo tem a doença? _____
 b) O diagnóstico foi feito por médico? () Não () Sim
 c) Qual a frequência dos sintomas?
 () diários contínuos () diários não-contínuos
 () >1 vez por semana e < 1 vez ao dia () ≤ 1 vez por semana
 d) Tem os sintomas à noite mesmo fora das crises? () Não () Sim
 Se sim, qual a frequência? () ≤ 2 vezes por mês
 () >2 vezes por mês e < 1 vez por semana
 () 2 vezes por semana
 () > 2 vezes por semana
 e) Qual a frequência das crises? () Semanal () Mensal () >1 mês
 f) Como a crise reverte? () Espontânea
 () Com medicação. Qual? _____
 () Necessita internação
 g) Tem sazonalidade? () Não () Sim/Qual? _____
 h) Fatores desencadeantes: Cão () Poeira domiciliar () Exercícios ()
 Mofo () Gato () Remédios ()
 Alimentos () Pós () _____ Outros () _____
 i) Já se submeteu a testes cutâneos? () Não () Sim
 j) Usa medicação para tratamento de manutenção / controle da doença? () Não () Sim
 Qual tipo? () Corticóide oral _____
 () Corticóide inalatório _____
 () Broncodilatador de longa duração _____
 l) Faz imunoterapia? () Não () Sim

2. Tem rinite alérgica? () Não () Sim
 () coceira no nariz () espirros () coriza () obstrução nasal () coceira nos olhos
 Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) Há quanto tempo tem a doença? _____
 b) O diagnóstico foi feito por médico? () Não () Sim
 c) Qual a frequência dos sintomas?
 () < 4 dias por semana () ≥ 4 dias por semana
 d) Por quantas semanas duram os sintomas?
 () < 4 semanas () ≥ 4 semanas
 e) Os sintomas prejudicam: () Sono () Atividades Normais
 () Atividades físicas () Não são incômodos
 f) Tem sazonalidade? () Não () Sim Qual? _____
 g) Fatores desencadeantes: Cão () Poeira domiciliar () Exercícios ()
 Mofo () Gato () Remédios ()
 Alimentos () Pós () _____ Outros () _____
 h) Feito teste cutâneo? () Não () Sim

INICIAIS

CÓD DO PACIENTE

- i) Usa medicação para tratamento da doença? () Não () Sim Qual tipo?
 () Corticóide oral _____
 () Corticóide tópico (intranasal) _____
 () Antihistamínico oral _____
 () Antihistamínico tópico _____
 () Outros _____
- j) Faz imunoterapia? () Não () Sim

3. Tem ou teve urticária? (placas que coçam, vermelhas, elevadas e fugazes) () Não () Sim
 Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) Há quanto tempo tem a doença? _____
 b) O diagnóstico foi feito por médico? () Não () Sim
 c) Qual a frequência que apresenta os sintomas?
 () Persistente(Diária)
 Intermitente: () Semanal () Mensal () >1mês _____
 d) Usa medicação para tratamento da doença? () Não () Sim
 Qual tipo?
 () Corticóide oral _____
 () Antihistamínico oral _____
 () Antihistamínico tópico _____
 () Outros _____

4. Tem algum tipo de reação com uso de AINH? (remédio para dor e febre ou inflamação) () Não () Sim
 Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) O diagnóstico foi feito por médico? () Não () Sim
 b) Quais os medicamentos provocadores? _____
 c) Quais os tipos de reações já experimentadas?
 () Urticária
 () Angioedema (inchaço de boca e olhos)
 () Broncoespasmo (falta de ar e chiado no peito)
 () Rinite (espirros, coriza, coceira no nariz, entupimento)
 () Dificuldade de respiração alta ou de deglutição (aperto na garganta)
 () Reações mais severas, do tipo anafilactóide (queda da pressão arterial, perda da consciência)
 () Outros _____
 d) As reações ocorrem quanto tempo após a ingestão do medicamento?
 () ___ min () ___ horas () ___ dias

5. Tem alguma reação associada à ingestão de algum alimento? () Não () Sim
 Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) Qual é o tipo de alimento?
 () Coloridos () Enlatados () Embutidos () Outros _____
 b) Se a resposta anterior foi coloridos, preencher os itens abaixo:
 b.1) Qual é a reação? _____
 b.2) Qual é o alimento? _____
 b.3) Qual é a cor? () Amarelo () Vermelho () Outra _____

INICIAIS

CÓD DO PACIENTE

- b.4) Qual é a quantidade normalmente ingerida? _____
 b.5) Qual é o tempo entre a ingesta e a reação? () ___ min () ___ horas () ___ dias
 b.6) A reação se repetiu com nova exposição? () Não () Sim () Não houve nova exposição.

6. Apresenta algum tipo de reação com o uso de medicamento colorido? () Não () Sim
 Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) Qual é a reação? _____
 b) Qual é o medicamento? _____
 c) Qual é a cor? () Amarelo () Vermelho () Outra _____
 d) Qual é a quantidade ingerida? _____
 e) Qual é o tempo entre a ingesta e a reação: () ___ min () ___ horas () ___ dias
 f) A reação se repetiu com nova exposição? () Não () Sim () Não houve nova exposição.

7. Tem história familiar de atopia? () Não () Sim

Preencher os itens abaixo se a resposta anterior for positiva:

- a) Qual? () asma () dermatite atópica () rinite () outros _____
 b) Qual o grau de parentesco? () pai () mãe () irmão () avó/avô () outros _____

8. Apresenta história ambiental de:

- a) Fumaça do cigarro? () Não () Sim → O próprio () Co-habitante ()
 b) Animais domésticos? () Não () Sim / Quais? _____
 c) Poeira domiciliar? () Não () Sim

OBS:

Assinatura: _____

Data ___ / ___ / _____

9..1.4 Roteiro de Exame Físico

INICIAIS

CÓD DO PACIENTE

ROTEIRO DE EXAME FÍSICO

Peso: _____ Kg

Estatura: _____ m

FC: _____ bpm

FR: _____ irpm

PA: _____ - _____ mmHg

Aparelho respiratório: _____

Aparelho cardiovascular: _____

Pele: _____

Rinoscopia: _____

Pico de fluxo expiratório: 1o. _____

2o. _____

3o. _____

Melhor: _____ Previsto: _____ OBS: _____

Testes cutâneos:

Antígeno	Tamanho da pápula (mm)	Com pseudópodos?
Dermatophagoides pteronyssinus		()
Dermatophagoides farinae		()
Blomia Tropicalis		()
Fungo Mix		()
Epitélio de cão		()
Epitélio de gato		()
Pólen Mix (gramínea)		()
Controle Negativo		()
Controle Positivo		()

Assinatura: _____

Data ____/____/____

9.1.5 Ficha de Admissão no 1º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
-----------------	------------------------	-----------------------

FICHA DE ADMISSÃO INTERNAÇÃO – 1ª Exposição

Data: ___/___/___.

O paciente foi admitido às _____ (hh/mm).

Temperatura Axilar	Pressão Arterial	Frequência Cardíaca	Frequência Respiratória
°C	mmHg	bpm	irpm

Peak flow	1º	2º	3º	Melhor	% do previsto

Fez uso de antihistamínico H1 nos últimos sete dias?

- () Não
() Sim

Se sim, qual o medicamento e a dose?

A doença de base (asma, rinite, urticária) está sob controle?

- () Não
() Sim

Se estiver em uso de medicamento para controle da doença, relatar o nome e a dose:

Resumo do Ex. Físico:

Leito nº: _____

Assinatura: _____

9.1.6 Ficha do Escore Clínico no 1º desafio

INICIAIS

CÓD DO PACIENTE

CÓD INTERNAÇÃO

CÓD EXPOSIÇÃO

ESCORE CLÍNICO – 1ª Exposição

	Pré-Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	4ª Avaliação
Pele					
Rash					
Prurido					
Urticária / angioedema					
Nasal					
Espirros / prurido					
Congestão nasal					
Rinorréia					
Tórax					
Sibilância					
Tosse					
TOTAL					
SINAIS VITAIS					
Temperatura Axilar					
Pressão Arterial					
Frequência Cardíaca					
Frequência Respiratória					
PEAK FLOW					
Valor					
% em rel. à admissão	XXXXXXXXXX				

Assinatura: _____

Data ____/____/____

9.1.8 Ficha de contato telefônico 24h após 1º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
		CÓD EXPOSIÇÃO

AVALIAÇÃO PÓS-ALTA – 1ª Exposição**QUESTIONÁRIO A SER PREENCHIDO ATRAVÉS DE CONTATO COM O PACIENTE**

1) Como você passou?

2) Dormiu bem à noite?

3) Teve chiado no peito, falta de ar, tosse? (Em caso de resposta afirmativa, classificar intensidade: leve, moderada, intensa / Teve de usar alguma medicação?)

4) Teve coriza, espirro, o nariz fechou, coceira no nariz? (Em caso de resposta afirmativa, classificar intensidade: leve, moderada, intensa / Teve de usar alguma medicação?)

5) Teve coceira na pele, placa vermelha ou inchação? (Em caso de resposta afirmativa, classificar intensidade: leve, moderada, intensa / Teve de usar alguma medicação?)

Assinatura _____

Data ____/____/____

9.1.9 Ficha de reações adversas após 1º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
		CÓD EXPOSIÇÃO

FICHA DE EVENTOS ADVERSOS – 1ª Exposição

Descrição do evento adverso:

Última cápsula administrada antes do evento:

1ª cápsula ()

2ª cápsula ()

3ª cápsula ()

Intervalo de tempo entre o surgimento do evento adverso e a administração da cápsula: _____

Duração do evento (horas, dias, semanas): _____

Severidade: (assinalar as conseqüências do evento)

- | | | |
|---|------------|------------|
| - Foi fatal? | Sim () | Não () |
| - Colocou em risco a vida do paciente? | Sim () | Não () |
| - Motivou hospitalização? | Sim () | Não () |
| - Prolongou a hospitalização? | Sim () | Não () |
| - Houve invalidez temporária ou permanente? | Sim () | Não () |
| - Poderia o evento ter evoluído para as situações acima, se não houvesse uma pronta e adequada intervenção médica ou cirúrgica? | Sim () | Não () |

Em caso positivo, especificar:

Relação do evento adverso com a cápsula administrada:

() Provável

() Possível

() Improvável

Em caso de evento adverso notificar imediatamente ao pesquisador responsável

Assinatura

Data ____/____/____

9.1.10 Ficha de Admissão no 2º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
-----------------	------------------------	-----------------------

FICHA DE ADMISSÃO INTERNAÇÃO – 2ª Exposição

Data: ___/___/___.

O paciente foi admitido às _____ (hh/mm).

Temperatura Axilar	Pressão Arterial	Frequência Cardíaca	Frequência Respiratória
°C	mmHg	bpm	irpm

Peak flow	1º	2º	3º	Melhor	% do previsto

Fez uso de antihistamínico H1 nos últimos sete dias?

 Não Sim

Se sim, qual o medicamento e a dose?

A doença de base (asma, rinite, urticária) está sob controle?

 Não Sim

Se estiver em uso de medicamento para controle da doença, relatar o nome e a dose:

Resumo do Ex. Físico:

Leito nº: _____

Assinatura

9.1.6 Ficha do Escore Clínico no 2º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
		CÓD EXPOSIÇÃO

ESCORE CLÍNICO – 2ª Exposição

	Pré-Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	4ª Avaliação
Pele					
Rash					
Prurido					
Urticária / angioedema					
Nasal					
Espirros / prurido					
Congestão nasal					
Rinorréia					
Tórax					
Sibilância					
Tosse					
TOTAL					
SINAIS VITAIS					
Temperatura Axilar					
Pressão Arterial					
Frequência Cardíaca					
Frequência Respiratória					
PEAK FLOW					
Valor					
% em rel. à admissão	XXXXXXXXXX				

Assinatura: _____

Data ____ / ____ / _____

9.1.12 Ficha de alta após 2º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
		CÓD EXPOSIÇÃO

FICHA DE ALTA – 2ª Exposição

O voluntário apresentou algum evento adverso durante a exposição?

Não ()

Sim () Se sim, faça o registro.

Temperatura Axilar	Pressão Arterial	Frequência Cardíaca	Frequência Respiratória
°C	mmHg	Bpm	irpm

Peak flow	1º	2º	3º	Melhor	% do previsto

Resumo do Exame Físico:

Alta às _____ (hh/mm) do dia ____ / ____ / _____

Ass.: _____

9.1.13 Ficha de contato telefônico 24h após 2º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
		CÓD EXPOSIÇÃO

AVALIAÇÃO PÓS-ALTA – 2ª Exposição**QUESTIONÁRIO A SER PREENCHIDO ATRAVÉS DE CONTATO COM O PACIENTE**

1) Como você passou?

2) Dormiu bem à noite?

3) Teve chiado no peito, falta de ar, tosse? (Em caso de resposta afirmativa, classificar intensidade: leve, moderada, intensa / Teve de usar alguma medicação?)

4) Teve coriza, espirro, o nariz fechou, coceira no nariz? (Em caso de resposta afirmativa, classificar intensidade: leve, moderada, intensa / Teve de usar alguma medicação?)

5) Teve coceira na pele, placa vermelha ou inchação? (Em caso de resposta afirmativa, classificar intensidade: leve, moderada, intensa / Teve de usar alguma medicação?)

Assinatura

Data ____/____/____

9.1.14 Ficha de reações adversas após 2º desafio

INICIAIS	CÓD DO PACIENTE	CÓD INTERNAÇÃO
		CÓD EXPOSIÇÃO

FICHA DE EVENTOS ADVERSOS – 2ª Exposição

Descrição do evento adverso:

Última cápsula administrada antes do evento:

1ª cápsula ()

2ª cápsula ()

3ª cápsula ()

Intervalo de tempo entre o surgimento do evento adverso e a administração da cápsula: _____

Duração do evento (horas, dias, semanas): _____

Severidade: (assinalar as conseqüências do evento)

- | | | |
|---|------------|------------|
| - Foi fatal? | Sim () | Não () |
| - Colocou em risco a vida do paciente? | Sim () | Não () |
| - Motivou hospitalização? | Sim () | Não () |
| - Prolongou a hospitalização? | Sim () | Não () |
| - Houve invalidez temporária ou permanente? | Sim () | Não () |
| - Poderia o evento ter evoluído para as situações acima, se não houvesse uma pronta e adequada intervenção médica ou cirúrgica? | Sim () | Não () |

Em caso positivo, especificar:

Relação do evento adverso com a cápsula administrada:

() Provável

() Possível

() Improvável

Em caso de evento adverso notificar imediatamente ao pesquisador responsável

Assinatura

Data ____/____/_____

9.2 TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE

NOME -----

IDADE-----ANOS. RG-----Prontuário HUAP-----

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação clínico-laboratorial da ingestão de tartrazina por portadores de asma, rinite alérgica ou de sensibilidade a antiinflamatórios não esteróides.

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: Mauro Diniz Moreira

CO-RESPONSÁVEL PELO PROJETO: Beni Olej

RESPONSÁVEL PELA PESQUISA: Mauro Diniz Moreira e Simone Pestana da Silva

DEPARTAMENTO: Medicina Clínica

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Eu, _____, abaixo assinado, declaro ter pleno conhecimento do que se segue:

O objetivo desta pesquisa é procurar saber se pessoas que apresentam reações semelhantes à alergia quando usam certos medicamentos antiinflamatórios ou aquelas que sofrem de asma, rinite alérgica ou urticária, pioram destas condições quando ingerem alimentos ou medicamentos corados de amarelo (amarelo tartrazina).

Os participantes serão submetidos a avaliações clínicas pelo médico assistente, imediatamente antes e cerca de 60 minutos após a ingestão de cada uma de 3 cápsulas que serão administradas em 2 ocasiões distintas, intercaladas de 1 semana e que podem conter ou não o corante.

Não se esperam riscos ou efeitos adversos graves, pois o corante é encontrado normalmente em alimentos freqüentemente utilizados e as doses que serão administradas serão progressivas, iniciando-se por quantidades muito reduzidas. Eventuais desconfortos na realização desses trabalhos serão prontamente atendidos e tratados por equipe médica que acompanhará o estudo, e que contará com material e equipamentos adequados.

Se houver a conclusão de que as condições clínicas acima apontadas possam ser precipitadas pela presença do corante amarelo em alimentos e medicamentos, espera-se que muitas pessoas possam beneficiar-se de uma possível prevenção dos sintomas apontados. Caso nada se encontre relacionado à ingestão de alimentos e medicamentos corados em amarelo, muitas pessoas poderão beneficiar-se do acesso, até agora negado, a esses medicamentos e alimentos.

Estou certo de que receberei prontas respostas ou esclarecimentos a quaisquer dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Estou certo de que possuo a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízos à continuação de meu tratamento.

As informações obtidas com o estudo permanecerão confidenciais, e serão publicadas e utilizadas apenas com propósitos científicos e de forma anônima, impedindo assim o reconhecimento dos participantes.

Estou ciente de que, a qualquer momento, poderei obter informações atualizadas sobre o estudo, ainda que isso possa afetar minha vontade de continuar participando.

Havendo comprovação de que tenha ocorrido algum dano diretamente causado pela pesquisa, estou certo de que terei direito a tratamento médico por parte do Hospital Antônio Pedro.

Telefones para contato: 8181-9395 2629-9255 2717-9783 9621-1503 2714-6146.

Niterói, ----- de ----- de -----

Assinatura do() paciente ou () seu responsável

Assinatura do médico que obteve o consentimento

Assinatura da testemunha

Assinatura da testemunha

9.3 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

- 1) Idade: anos.
- 2) Sexo: M / F.
- 3) Asma: ausente = 0; asma intermitente = AI; asma persistente leve = APL; asma persistente moderada = APM; asma persistente grave = APG
- 4) Rinite: ausente=0; rinite intermitente leve = RIL; rinite persistente leve = RPL; rinite intermitente moderada = RIM; rinite persistente moderada = RPM; rinite intermitente grave = RIG; rinite persistente grave = RPG.
- 5) Urticária: ausente = 0; crônica = 1; aguda = 2; aguda recorrente = 3.
- 6) Sensibilidade a AINH: ausente = 0; presente = 1.
- 7) Historia prévia de reação ao corante amarelo: ausente = 0; presente = 1.
- 8) Uso de medicação diária: não usa = 0; corticóide inalatório = CI; corticóide inalatório + broncodilatador de longa duração = CI+BDL; corticóide nasal = CN; anti-histaminico oral = AHO; anti-histaminico nasal = AHN.
- 9) Testes cutâneos positivos: número de antígenos com resultado positivo nos testes cutâneos (de 0 a 7); se não realizado = NR.
- 10) *Peak Flow* (PFE): a melhor de 3 medidas em cada avaliação expressa em L/min; % do inicial = variação percentual do PFE em relação ao aferido na pré-avaliação em cada uma das etapas do estudo.
- 11) Exclusão do estudo: não (o paciente completou todo o estudo) = 0; sim (o paciente foi excluído na seleção) = 1; sim (o paciente não aceitou o chamado para o 1º desafio) = 2; sim (o paciente faltou o 2º desafio) = 3; sim (foi perdido contato com o paciente para chamada para o 1º desafio) = 4; sim (o paciente desistiu) = 5; sim (não houve chamada para o 1º desafio) = 6.
- 12) Código do 1º desafio e do 2º desafio: código das cápsulas usadas na 1ª e na 2ª etapa do estudo, respectivamente.
- 13) Escore clínico do 1º. desafio e do 2º. desafio: pontuação na 1ª e na 2ª etapa do estudo, respectivamente, em cada uma das avaliações. PELE = *rash* (0 a 3), prurido (0 a 3), urticária / angioedema (0 a 3); NASAL = espirros / prurido (0 a 3), congestão nasal (0 a 3); rinorréia (0 a 3); TÓRAX = sibilância (0 a 3), tosse (0 a 3).
- 14) Total do escore clínico: soma do escore em cada avaliação. PELE (0 a 9); NASAL (0 a 9); TÓRAX (0 a 6); PELE + NASAL + TÓRAX (0 A 24).

15) Alteração no dia seguinte: relato, pelo paciente, de sinais e sintomas relacionados à exposição nas 24 horas que sucederam a última cápsula. Ausente = 0; presente = 1 (neste caso sendo descrito em “Observações”).

16) Observações: anotações, se necessárias, sobre detalhes ocorridos no estudo de cada voluntário

9.4 DADOS INDIVIDUAIS DOS 26 PACIENTES

Tabela 8. Características clínicas e totais dos escores cutâneos e nasais de cada um dos 26 pacientes nas avaliações

Pac	Id	S	Diagnóstico	Tratamento manutenção	Escores cutâneos com Placebo					Escores cutâneos com Tartrazina					Escores nasais com placebo					Escores nasais com tartrazina							
					pré-aval	1ª aval	2ª aval	3ª aval	4ª aval	pré-aval	1ª aval	2ª aval	3ª aval	4ª aval	pré-aval	1ª aval	2ª aval	3ª aval	4ª aval	pré-aval	1ª aval	2ª aval	3ª aval	4ª aval			
1	24	F	RIL	CN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	2
2	20	F	RIM	CN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	25	F	RIM	CN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
4	51	M	RIL; UC	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	59	M	RIL; SAINH	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	21	M	APM; RIM; UAR; SAINH	CN; CI+BDL	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0
7	48	F	UAR	na	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	27	F	AI; RPL	CN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
9	39	F	AI; RPM	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	23	M	AI; RPM	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
11	42	F	RIM; UAR	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	32	F	AI; RPM	CN	0	0	0	0	2	0	0	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	43	F	RIL	na	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
14	46	M	AI; RIL	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	18	F	RPM	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1	3	2	0	0	1	1	1	1	1	1
16	34	F	RPL	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
17	49	F	APL; RPM; UC; SAINH	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1
18	54	F	APM; RPL	CI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	63	F	RIL	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	27	M	RIL	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
21	34	M	RPL	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1
22	24	M	RIL; SAINH	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
23	52	F	UC	na	3	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	27	F	APM; RIM	na	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2
25	44	M	APM; RIL	CI+BDL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
26	29	F	AI; RPM; SAINH	na	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Definição das abreviaturas: RIL = rinite intermitente leve; RIM = rinite intermitente moderada; RPL = rinite persistente leve; RPM = rinite persistente moderada; AI = asma intermitente; APL = asma persistente leve; APM = asma persistente moderada; UC = urticária crônica; UAR = urticária aguda recorrente; SAINH = sensibilidade a anti-inflamatório não hormonal; CN = corticóide nasal; CI = corticóide inalatório oral; BDL = broncodilatador de longa duração inalatório; na = não aplicável;

Tabela 9. Totais dos escores torácicos e variação percentual do PFE em relação à pré-avaliação de cada um dos 26 pacientes nas avaliações

Pac	Placebo					Tartrazina					Placebo						Tartrazina					
	Total do escore torácico					Total do escore torácico					PFE (l/min)	Variação % do PFE em relação à pré-avaliação					PFE (l/min)	Variação % do PFE em relação à pré-avaliação				
	Pré-aval	1ª.aval	2ª.aval	3ª.aval	4ª.aval	Pré-aval	1ª.aval	2ª.aval	3ª.aval	4ª.aval	Pré-aval	1ª.aval	2ª.aval	3ª.aval	4ª.aval	Alta	Pré-aval	1ª.aval	2ª.aval	3ª.aval	4ª.aval	Alta
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	350	6	-16	-11	-14	6	350	0	6	14	14	11
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	380	5	5	13	5	13	400	0	0	-5	-13	-8
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	420	5	-2	-2	10	10	430	-7	5	7	2	2
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	630	-2	-3	-5	-8	-8	550	-5	2	-2	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	550	0	-7	0	-7	-7	520	-2	10	15	2	2
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	530	2	0	6	2	2	590	-3	-2	-3	-3	-3
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	410	0	-2	-2	0	0	400	0	5	5	3	3
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	440	0	-2	0	-5	-7	430	-16	-7	-7	-14	-9
9	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	420	0	7	5	0	0	450	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	540	0	0	2	2	2	570	-7	-2	-5	-7	-7
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	350	-14	17	-3	17	17	430	-16	-5	-12	-7	-7
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	500	-8	-8	-6	-4	-6	400	10	8	10	3	10
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	380	18	8	8	16	16	370	3	3	8	8	8
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	350	-17	-3	-3	3	3	370	-5	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	430	0	5	0	5	5	430	0	5	5	2	2
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	500	4	8	4	4	4	520	0	-2	-4	-4	-4
17	0	0	1	1	0	1	2	0	0	0	460	-9	-4	-9	-7	-7	460	-4	-4	-9	-4	-4
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	310	-6	-3	-3	-3	0	200	55	40	40	20	50
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	400	0	0	-3	0	0	330	21	21	24	21	21
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	610	-2	-5	-2	-2	7	510	10	14	16	25	25
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	600	-2	8	8	13	13	590	0	0	0	2	2
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	560	-7	-7	-5	-4	-4	570	-5	-5	-5	-5	-5
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	400	-5	-3	-5	-8	-8	360	3	6	6	3	3
24	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	310	3	10	19	10	10	350	3	6	6	3	-9
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	440	2	2	2	5	2	550	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	420	0	0	7	5	5	430	-7	0	2	0	0

10 ANEXOS

10.2 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA (GINA 2005)

Intermitente

Sintomas menos que 1 vez por semana

Exacerbações breves

Sintomas noturnos não mais que 2 vezes ao mês

FEV1 ou PEF \geq 80% do previsto

Variabilidade do PEF ou FEV1 $<$ 20%

Persistente leve

Sintomas mais que 1 vez por semana e menos que 1 vez ao dia

Exacerbações podem afetar atividade e sono

Sintomas noturnos mais que duas vezes ao mês

FEV1 ou PEF \geq 80% do previsto

Variabilidade do PEF ou FEV1 20-30%

Moderada persistente

Sintomas diários

Exacerbações podem afetar atividade e sono

Sintomas noturnos mais que uma vez por semana

Uso diário de broncodilatador de curta duração

FEV1 ou PEF 60 a 80% do previsto

Variabilidade do PEF ou FEV1 $>$ 30%

Persistente grave

Sintomas diários

Exacerbações frequentes

Sintomas de asma noturna frequentes

Limitações das atividades físicas

FEV1 ou PEF \leq 60% do previsto

Variabilidade do PEF ou FEV1 $>$ 30%

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)