Copyright © 1997 - 2020 Dr. Pierre d'Almeida Telles Filho

Asma Brônquica

Tipos de Asma

Asma por Sulfitos

Segundo o FDA (*Food and Drug Administration*) uma em cada 100 pessoas é sensível aos sulfitos assim como 4 a 8% dos pacientes asmáticos.[1]

Os sulfitos são utilizados desde a antiguidade: os gregos usavam o anidrido sulfuroso para desinfeccionar suas casas; os romanos e egípcios os empregavam na sanitização de recipientes destinados ao acondicionamento dos vinhos. Como preservativo de alimentos, sua utilização data do século XVII, tendo sido aprovado o seu uso nos EUA no início dos anos 1800.

Os sulfitos estão presentes naturalmente em vários alimentos e são utilizados há séculos como potentes agentes redutores para vários produtos nutritivos visando:

- Inibir o processo oxidativo associado com a deterioração dos alimentos (prevenir ou reduzir a perda da cor) em frutas e vegetais como maçã seca, batatas lavadas e desidratadas, para mantê-los com aparência de "frescos" por longos períodos;
- Prevenir a melanose em camarões e lagostas;
- Impedir o crescimento bacteriano em alimentos e bebidas fermentados;
- Manter a estabilidade e potência de certos medicamentos.

Em 1958 o *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* responsável na ocasião pela regulamentação dos preservativos e aditivos alimentares considerou os sulfitos como seguros, recebendo a sigla GRAS (*Generally Recognized As Safe*).

Em 1973 foi descrita pela primeira vez uma possível correlação entre sulfitos e asma em uma criança que apresentava crises de asma após a ingestão de frutas secas. Kochen formulou a hipótese de asma desencadeada pela liberação de dióxido e enxofre (SO_2) quando da abertura da embalagem, que estava hermeticamente fechada.[2] Em 1976 Prenner e Stevens[3] descreveram o primeiro caso de anafilaxia devido à ingestão de bissulfito sódico.

Em 1982 o FDA iniciou uma reavaliação do *status* GRAS dos sulfitos após a notificação de numerosas manifestações de hipersensibilidade relacionadas a estes compostos. Em 1985 a FASEB (*Federation of American Societies for Experimental Biology*) examinou a ligação entre sulfitos e a dispneia, a urticária e o choque anafilático, concluindo que os sulfitos eram seguros para a maioria da população, sendo, entretanto, de imprevisível gravidade para asmáticos e hipersensíveis a estes preservativos.

Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das ações de controle sanitário na área de alimentos, visando a proteção à saúde da população, tornou-se indispensável o estabelecimento de regulamentos técnicos sobre aditivos em alimentos com vistas a minimizar os riscos à saúde humana. Foram estabelecidas inicialmente pelo FDA, pela Comunidade Econômica Européia (EEC); no Brasil pela atual ANVISA, e mais recentemente pelo Mercosul, certas normas sobre os sulfitos, que vigoram até hoje:[1]

SOLUÇÃO PRONTA PARA USO

USO ADULTO e PEDIÁTRICO. Forma farmacêutica e apresentação: Solução de uso tópico. Frasco com 350 mL. **Composição:** Quinosol 15,00 mg; Tirotricina 1,50 mg; Tintura de malva 0,005 mL e Veículo q.s.p 15 mL. **Componentes não ativos:** Mentol cristais; Sorbitol; Sacarina sódica; Água desmineralizada; Álcool etílico (6,38%); Corante azul brilhante; Cremophor RH40; Fosfato bissódico 2H2O; Essência de menta; Glicerina; Metabissulfito de sódio; Ácido cítrico e Tintura de malva. **Informações ao paciente:** Anti-séptico bucal e anti-inflamatório da boca e da garganta. Não utilizar o produto após o vencimento do prazo de validade. Informe seu médico ou dentista a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao seu médico ou dentista se está amamentando. Siga a orientação do seu médico ou dentista, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica ou odontológica. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico ou dentista. Informe seu médico ou dentista o aparecimento de reações desagradáveis. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.** Informe seu médico ou dentista sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. A utilização do produto é limitada ao uso tópico. **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO OU DENTISTA. PODE SER PERIGOSO PARA SAÚDE.** Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e ao abrigo da luz

1. Proibiu-se o uso de sulfitos para a manutenção da cor e consistência de frutas e vegetais crus, e em alimentos reconhecidos como fonte de vitamina B1, pois os sulfitos inativam a tiamina;
2. Obrigaram os fabricantes de alimentos e bebidas a incluir nos rótulos de seus produtos a presença de sulfitos quando de concentrações iguais ou superiores a 10 ppm (ppm de SO_2 = miligramas de sulfito por quilograma de alimento). Infelizmente concentrações menores que 10 ppm estão isentas desta obrigação, embora sejam capazes de desencadear crises de asma (**Figura 1**);
3. Os preservativos que contêm sulfitos são proibidos também nas carnes, pois são capazes de restaurar e manter a cor vermelha, dando o falso aspecto de "carne fresca". Sua utilização na carne vermelha é também contraindicada por ser uma fonte de tiamina. No Reino Unido são permitidos em linguiças e hambúrgueres, respeitando-se um limite de 450 ppm. No Canadá os sulfitos são permitidos em aves domésticas.

Tabela 1 – Sinônimos de sulfitos

Existem oito nomes pelos quais os sulfitos são encontrados como conservantes(**Tabela 1**): dióxido sulfúrico (SO_2), sulfito sódico (Na_2SO_3), bissulfito sódico ($NaHSO_3$), bissulfito de potássio ($KHSO_3$), metabissulfito sódico ($Na_2S_2O_5$), metabissulfito de potássio ($K_2S_2O_5$), bissulfito de cálcio e sulfito ácido de cálcio. Os sulfitos, bissulfitos e metabissulfitos são formas químicas secas do gás dióxido sulfúrico.

Oito nomes pelos quais os sulfitos são encontrados como conservantes

dióxido de enxofre - Sinônimos (E220)
- Sulfurous acid anhydride
- Sulfurous anhydride
- Sulfurous oxide
- Sulfur oxide [SO2]
- Sulphur dioxide
- Sulfur superoxide

sulfito sódico - Sinônimos (E221)
- Anhydrous sodium sulfite
- Disodium sulfite
- Sodium sulphite
- Sulfurous acid, disodium salt

bissulfito sódico - Sinônimos
- Hydrogen sulfite sodium
- Monosodium sulfite
- Sodium acid sulfite
- Sodium bisulphite
- Sodium hydrogen sulfite
- Sodium sulfite [NaHSO3]
- Sulfurous acid, monosodium salt

metabissulfito sódico - Sinônimos (E223)
- Disodium disulfite
- Disodium metabisulfite
- Disodium pyrosulfite
- Disulfurous acid, disodium salt
- Pyrosulfurous acid, disodium salt

Disulfurous acid, disodium salt
Pyrosulfurous acid, disodium salt
Sodium disulfite
Sodium metabisulphite
Sodium pyrosulfite

metabissulfito de potássio - Sinônimos (E224)
Dipotassium disulfite
Dipotassium metabisulfite
Dipotassium pyrosulfite
Disulfurous acid, dipotassium salt
Potassium disulfite
Potassium metabisulfite
Potassium pyrosulfite
Pyrosulfurous acid, dipotassium salt

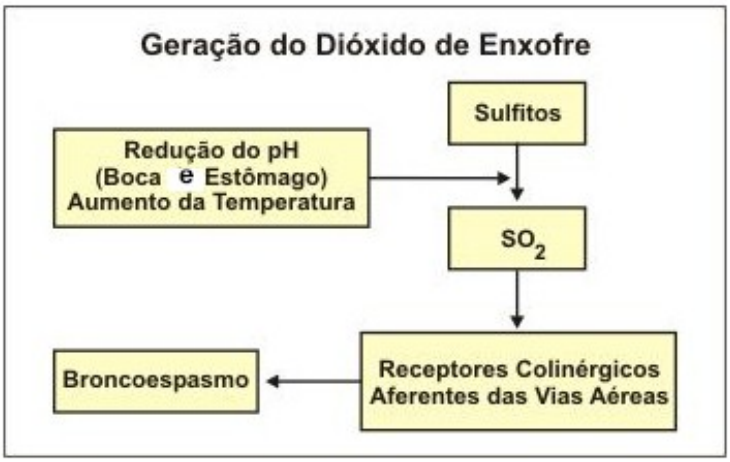
bissulfito de cálcio (E226)

sulfito ácido de cálcio (E227)

Patogênese

A reação adversa mais comum ao SO_2 e a outros sulfitos no homem, é a broncoconstrição e o broncoespasmo, particularmente em um subgrupo de asmáticos sensíveis aos sulfitos (ASS), geralmente com asma severa. Cerca de 30% das reações são observas em não asmáticos. Geralmente os pacientes com sintomas respiratórios ao poluente aéreo dióxido de enxofre são potencialmente mais suscetíveis aos sulfitos. Outras manifestações relatadas incluem anafilaxia, urticária, angioedema, rubor, hipotensão, náuseas diarreia e parestesias.[4]

O mecanismo pelo qual os sulfitos provocam a broncoconstrição ainda é controverso . Em certos indivíduos com ASS, concentrações menores do que 1 ppm de SO_2 são capazes de determinar importantes quedas do VEF_1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo).[5] Em indivíduos com asma, a hipersensibilidade induzida pelo SO_2 parece ser mediada via receptores subepiteliais colinérgicos aferentes presentes na árvore brônquica.[6,7]



A broncoconstrição ocorre com maior frequência após a inalação/aspiração de SO_2 do que após a sua ingestão, tanto em indivíduos com asma como em não-asmáticos. O broncospasmo parece estar relacionado à inalação do SO_2 liberado na

boca ou no estômago. É possível que a inalação de SO_2 possa ocorrer imediatamente após episódios de eructação. A quantidade de SO_2 gerada pelos sulfitos em dissolução, depende do pH e da temperatura. O ambiente quente e ácido da boca e do estômago favorece esta produção (**Figura 2**). Em condições ácidas (saliva e suco gástrico) e à temperatura corporal os sulfitos são prontamente convertidos em ácido sulfuroso e dióxido de enxofre. O mecanismo "seletivo" desencadeante pode estar relacionado ao padrão respiratório durante a mastigação, deglutição ou eructação, em conjunção com o grau de hiper-responsividade brônquica do paciente.[8] As reações aos sulfitos são doses dependentes e ocorrem cerca de cinco minutos após a inalação ou uso parenteral, e trinta minutos após a sua ingestão. No conteúdo gástrico, Allen e Delohery[9] detectaram concentrações de 4-50 ppm em cinco indivíduos após teste de provocação oral com 25 ou 50 mg de metabissulfito.

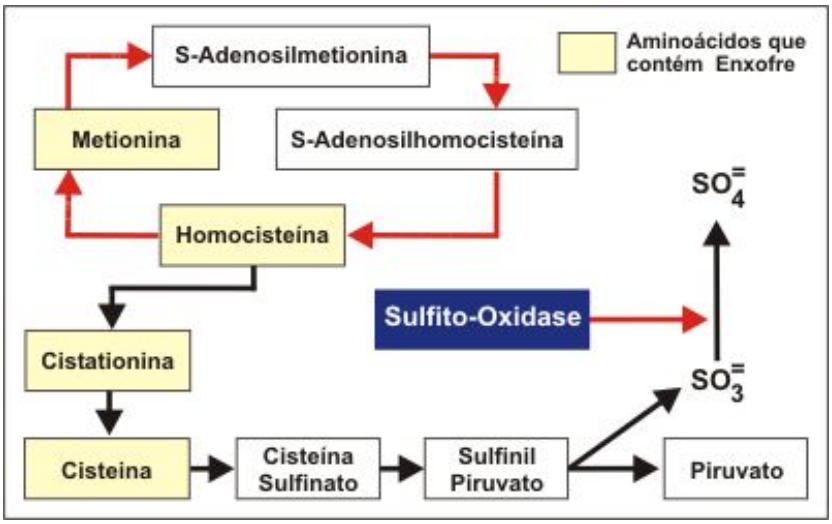
Na boca, a utilização de colutório contendo mais de 100 mg de metabissulfito sódico (MBS) em 30 ml de solução de ácido cítrico, através de bochechos e gargarejos, resultou em queda de > 20% do VEF_1 em 9 de 15 pacientes com asma. O mesmo procedimento efetuado nos que reagiram inicialmente, foi repetido em uma segunda etapa, sem que se permitisse aos pacientes respirar durante o procedimento. Nenhum apresentou, desta vez, queda no VEF_1.[9]

Outra fonte ocorre quando da abertura de embalagens de alimentos que contêm sulfitos, com desprendimento gasoso da substância. Werth[10] relatou o caso de um paciente que apresentara broncoespasmo após a inalação de gás depois da abertura de uma embalagem contendo damasco seco. Este mesmo indivíduo, entretanto, não apresentava nenhuma reação quando de teste oral de provocação com 50 mg de MBS.

Freedman[11] avaliou 272 pacientes com asma, tendo relatado broncoconstrição em 30 (11%) após ingestão de suco de laranja contendo na solução o SO_2. Testes de provocação foram efetuados em 14 destes, utilizando uma única dose de 25 mg de MBS (100 ppm em solução ácida). Em oito pacientes ocorreu queda de no mínimo 12% do VEF_1 (média 37%) entre 2 e 25 minutos (média 5 m). Nesta publicação[11] há também o relato de que em um copo com uma solução de 70 ppm de SO_2 em água, o espaço de ar 3 cm acima da superfície líquida, contém 1 ppm de SO_2 à temperatura ambiente. Tal concentração é capaz de determinar broncoconstrição em alguns pacientes com asma.[5]

A hipersensibilidade aos sulfitos na asma pode ser mediada via reflexos colinérgicos e também causada por níveis elevados de mediadores neuropeptídicos. Bellofiore et al.[12] descreveram um possível mecanismo para o desencadeamento do broncoespasmo relacionado à inalação do metabissulfito sódico, acreditando-se decorrer de um reflexo colinérgico e liberação de taquicininas por terminações nervosas sensitivas. As taquicininas são potentes broncoconstritores que sofrem clivagem e inativação nas vias aéreas pela enzima endopeptidase neutra (NEP). Para investigar o papel das taquicininas nas vias aéreas em resposta ao metabissulfito sódico, testaram a ação do tiorfan (1,25 mg), substância que inibe os efeitos da NEP. Avaliaram nove indivíduos não-atópicos e não-asmáticos, através de testes de provocação por inalação com MBS, e demonstraram que a inibição da NEP em normais aumentava o broncospasmo induzido pelo MBS.

As reações por sulfitos, embora mimetizem reações do tipo alérgico, não parecem mediadas por anticorpos. Entretanto, Stevenson e Simon[13] identificaram anticorpos reagínicos contra o metabissulfito de potássio, através de testes cutâneos ou liberação de histamina leucocitária em 24 pacientes. O aquecimento do soro a 56ºC durante 30 minutos suprimia a atividade sensibilizante cutânea, o que apoiaria a tese de que o anticorpo implicado é IgE. Entretanto, o sulfito é uma molécula excessivamente pequena para atuar como um antígeno completo. São necessários mais estudos para demonstrar a hipótese de que o sulfito possa ser considerado como um hapteno, e que atue como tal.



Durante o metabolismo de qualquer aminoácido que contenha enxofre ocorre a geração de sulfito. Na **Figura 3** é sumarizada a via metabólica endógena da produção intracelular do sulfito. O sulfito é oxidado *in vivo* para sulfato, através de rápida reação catalisada pela enzima sulfito-oxidase, localizada no espaço intermembranoso mitocondrial. Esta enzima tem sido bem caracterizada como um dímero, com peso molecular de 122.000 dáltons, e dependente de um co-fator molibdênio. A concentração celular dos sulfitos é muito pequena para ser medida. Acredita-se que a sua produção endógena seja de aproximadamente 1.000 mg/dia, completamente oxidada pela enzima sulfito-oxidase. Esta enzima, ubíqua, está largamente distribuída nos tecidos de mamíferos, apresentando maior atividade no fígado, coração e rins.[14] O fígado é a sua principal fonte, porém, em estudos animais,[15] sua atividade pôde ser detectada no epitélio das grandes vias aéreas, ainda que em menor intensidade do que no fígado .

Supõe-se que alguns pacientes asmáticos com deficiência da enzima sulfito-oxidase, embora capazes de oxidar sua produção endógena de sulfitos, não conseguem metabolizar sobrecargas de sulfito no ar, nos alimentos e nos produtos alimentícios.[16]

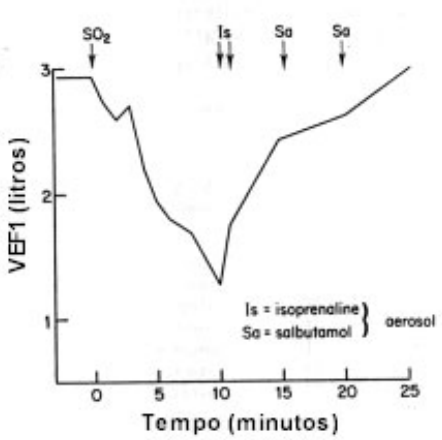
Simon[17] descreveu uma diminuição da atividade da enzima sulfito-oxidase em culturas de fibroblastos**,** obtidos através de biópsias de pele**,** de seis pacientes sensíveis à substância. Não existem, entretanto, estudos com uma amostra maior de pacientes com ASS, ou com um grupo-controle, que corrobore esta teoria. A deficiência da sulfito-oxidase é uma doença autossômico-recessiva muito rara, resultando em anormalidades neurológicas e inclusive morte.[18] O gene humano já foi clonado, e as mutações resultantes dos alelos anormais identificados.[18,19] Não há relato de estudos genéticos específicos em indivíduos com asma por sulfitos. Acredita-se que se um indivíduo apresente uma deficiência parcial da enzima sulfito-oxidase, consequentemente menor capacidade para metabolizar os sulfitos ingeridos, associado a uma maior sensibilidade colinérgica respiratória, o desencadeamento de broncospasmo poderia ser hipoteticamente explicado pela soma destes dois fatores .

Os sulfitos são utilizados pela indústria farmacêutica devido às suas propriedades antioxidantes e pelo seu poder antibacteriano e antifúngico. Sua presença é encontrada em, aminas pressoras (dopamina, metaraminol, noradrenalina), aminosalicilatos (mesalamina), analgésicos (meperidina), anestésicos locais (lidocaína, procaína), antiarrítmicos (procainamida, lidocaína), antibióticos (gentamicina, amicacina, tobramicina), broncodilatadores (catecolaminas, terbutalina injetável), colutórios (tintura de malva), contrastes, soluções tópicas (hidroquinona), soluções de nutrição parenteral e diálise etc.

Dentre os medicamentos deve ser ressaltada a sua utilização em anestésicos, sendo o bissulfito sódico ou o metabissulfito sódico encontrados em todos os tubetes de anestésico local de uso odontológico, que contêm vasoconstritores (adrenalina, levonordefrina). As concentrações variam de 0,15 a 2,0 mg. Huang e Fraser[20] descreveram reações de hipersensibilidade aos sulfitos em concentrações de 0,6 a 0,9 mg**,** sendo estas quantidades facilmente alcançadas com injeções de 1-2 ml de anestésico local. Estes autores acreditam que estas quantidades de sulfitos nos anestésicos de uso odontológico constituem séria ameaça aos pacientes asmáticos.

A utilização de anestésicos locais com vasoconstritores é formalmente contraindicada na asma grave**,** em pacientes dependentes de corticoide.

Diagnóstico



O diagnóstico da asma por sulfitos depende de testes de provocação principalmente quando se deseja esclarecer se existe sensibilidade a um ou múltiplos alimentos ou a outros aditivos como o glutamato monossódico, a tartrazina, os benzoatos e os parabenos, que raramente provocam a asma. Os sulfitos são administrados sob a forma de cápsulas de metabissulfito de potássio ou sob a forma de solução, em meio neutro ou ácido (ácido cítrico, suco de limão).[21] Eles são administrados em doses crescentes, de 1 mg a 200 mg, com uma tomada a cada 30 minutos ou a cada hora. Certos autores recomendam iniciar o teste com cápsulas e se o teste for negativo passar para a solução. Os efeitos são avaliados pela medida do VEF_1 (**Figura 4**). O teste duplo-cego também pode ser útil (**Tabelas 2 e 3**). Os testes cutâneos com solução de sulfitos utilizam duas concentrações uma fraca de 1 mg/ml e outra forte de 10 mg/ml. Doses maiores de 10 mg causam intolerância local e devem ser evitadas. Os testes cutâneos são geralmente negativos, sendo que um teste cutâneo positivo nem sempre se correlaciona com um teste de provocação positivo .

Tabela 2 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio através de Cápsulas ou Solução Oral Neutra. (Adaptado da referência 22)

Suspender β_2-agonistas e Cromonas cerca de 8 horas antes das Provas de Função Pulmonar
Avaliar o VEF_1 – O VEF_1 deve ser ≥ 70% do teórico e ≥ 1.500 ml em adultos. O teste está contraindicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para as crianças
Teste de Provocação – Estudo cego
Administrar placebo sob a forma de cápsulas (açúcar em pó). Medir o VEF_1
Administrar cápsulas de metabissulfito de potássio contendo 1, 5, 25, 50, 100 e 200 mg, a intervalos de 30 minutos. Medir o VEF_1 30 minutos após cada dose, ou se o paciente apresentar sintomas
Se não houver resposta, administrar 1, 10 e 25 mg de metabissulfito de potássio em solução açucarada a intervalos de 30 minutos. Medir VEF1 após cada dose, ou se ocorrer sintomas. Um teste é considerado positivo se ocorrer uma queda do VEF_1 ≥ 20%
Teste de Provocação – Estudo duplo-cego
Efetuar o teste de provocação e placebo em dias separados, por randomização
Dia "Placebo" — administrar apenas açúcar em cápsulas ou solução. Medir o VEF1 30 minutos após cada dose, ou se ocorrer sintomas
Dia "Provocação" — Mesmo protocolo do estudo cego

Tabela 3 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio Utilizando Solução Oral Ácida

Suspender β_2-agonistas e Cromonas cerca de 8 horas antes das Provas de Função Pulmonar
Avaliar o VEF_1 – O VEF_1 deve ser ≥ 70% do teórico e ≥ 1.500 ml em adultos. O teste está contraindicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para as crianças
Teste de Provocação com Metabissulfito de Potássio
Dissolver 0,1 mg de metabissulfito de potássio em 20 ml de limonada sem sulfito. Manter a solução por 10 - 15 segundos na boca, engolindo-a em seguida
Medir o VEF_1 10 minutos após a primeira dose. Administrar a intervalos de 10 minutos, 0,5, 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75 e 100 mg/20 ml da solução. Medir o VEF_1 10 minutos após cada dose progressiva. Um teste será considerado positivo se o VEF_1 ≥ 20%

Em uma amostra de 203 pacientes adultos com asma, Bush et al.[23] encontraram uma resposta positiva ao teste de provocação oral com sulfitos em aproximadamente 8,4% dos pacientes corticoide-dependentes, sendo baixa a frequência (0,8%) em não-dependentes de corticoide.

Alguns cuidados a serem seguidos por pacientes asmáticos sensíveis aos sulfitos incluem:

1. Verificar sempre na embalagem do produto a presença ou não da substância;

2. Evitar comprar alimentos e bebidas que notoriamente contenham sulfitos como frutas secas, vegetais enlatados, vinhos etc. (**Tabela 4**);

3. Se pretender comer batatas solicitar batata assada, evitando as fritas, *chips* e palha, ou qualquer prato que utilize batatas previamente descascadas;

4. Sempre que comer fora levar *spray* de $ß_2$-agonista. Se já tiver no passado apresentado reação alérgica cutânea urticariforme ou simples prurido, ter sempre consigo anti-histamínico ou mesmo adrenalina (Epipen) ** para se auto-administrar. Os alimentos preparados em restaurantes podem conter de 100 a 400 mg de sulfitos (não incluídos - cerveja e vinho).

Os pacientes asmáticos sensíveis aos sulfitos necessitam, em sua grande maioria, da utilização de corticoides por longo prazo. A evolução da doença é muito semelhante à da asma por aspirina. Os sintomas são perenes, severos e agravados pela ingestão de sulfitos, havendo em muitos casos a associação com a sinusite. A cessação da ingestão de sulfitos evita acidentes mais graves mas não modifica o curso evolutivo da doença.

Tabela 4 — Alimentos que Podem Apresentar Sulfitos (Lista Parcial)

Bebidas alcoólicas: Vinhos, cervejas.

Artigos de padaria: Pães que contenham condicionador de massa, biscoitos, bolachas, tortas, *pizza,* pão de milho, *waffles*.

Bebidas: Bebidas que contenham açúcar ou xarope de milho, bebidas de frutas cítricas, sucos de fruta congelados, enlatados ou engarrafados.

Condimentos: Raiz-forte, mostarda, pepinos em conserva, azeitonas, vinagre de vinho .

Laticínio: Alimentos de queijo processado (requeijão).

Comidas secas : Ervas, temperos e frutas secas .

Peixes, crustáceos e moluscos: Camarão fresco, mexilhões, bacalhau seco, enlatados de moluscos, de camarão, de lagosta e de caranguejo .

Frutas: Uvas frescas, frutas secas (inclusive passas e ameixas secas e frutas que não "descoram"), enlatados de frutas e sucos, cerejas de marasquino .

Gelatinas, recheios, glacês: Recheios de fruta, gelatina com e sem sabor, geléias, glacês .

Produtos de grão: Maisena, macarrão de espinafre, molhos, canjica, massas, macarrão e misturas de arroz .

Doces duros: Goiabada, marmelada, doce de leite duro .

Sorvetes e geléias

Frutos secos: indeiscentes: Amêndoas, amendoim, nozes, avelãs, castanha-do-caju, castanha-do-pará, coco .

Grãos: Produtos de proteína de soja inclusive *tofu*, lentilha, ervilha, grão-de-bico .

Açúcares: Mascavo, açúcar branco, cristal .

Diversos: Legumes enlatados (inclusive batatas), legumes conservados (inclusive couve-flor, pimentas, chucrute), batatas cortadas "frescas" (como a entregue para restaurantes), legumes congelados (inclusive batatas fritas e salada de batata).

** **Adrenalina Epipen®** - deve ser salientado >> a presença de um sulfito neste produto não deve impedir a administração do fármaco para o tratamento de situações alérgicas graves ou outras situações de emergência, *mesmo que o paciente seja sensível ao sulfito*.

Início << Índice Tipos de Asma
Anterior << Alérgenos como Causa de Asma Sazonal e Perene

Informações Médicas Home

Próximo >> Poluição Atmosférica e Asma Urbana

Referências

1. Papazian R. Sulfites: safe for most, dangerous for some. *FDA Consumer Magazine* 1996 ; 30 :10.

2.Kochen J. Sulfur dioxide. A respiratory tract irritant, even if ingested. *Pediatrics* 1973; 52:145.

3. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976; 37:180.

4. $NIH_1$984. Adverse reactions to food. American Academy of Allergy and Immunology, Committee on Adverse Reactions to Food, National Institute od Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. NIH Publication Np. 84-2442. 220 pp. Avaible from: US Governement Printing Office, Washington, DC, USA.

5. Boushey HA. Bronchial hyperreactivity to sulphur dioxide: physiologic and political implications. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:335.

6. Nadel JA. Aerosol effects on smooth muscle and airway visualisation technique. *Arch Inter Med* 1973; 131:83.

7.Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiva Y. Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulphur dioxide. *J Appl Physiol* 1965; 20:164.

8. Cockcroft D. - Provocation Tests. *In* : O'Byrne PM, Thomson NC. *Manual of Asthma Management.* London: W.B.Saunders; 2001:91-97.

9.Allen D, Delohery J. Metabisulfite-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:145 (Abstract).

10. Werth GR. Inhaled metabisulfite sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:143.

11. Freedman BJ. Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977; 7:407.

12. Bellofiore S, Caltagione F, Pennisi A, Ciancio N, Mistretta A, Di Maria GU. Neutral endopeptidase inhibitor thiorphan increases airway narrowing to inhaled sodium metabisulfite in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:853.

13. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatics subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:26.

14. Gunnison AF. Sulfite toxicity: A critical review of in vitro and in vivo data. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19:667.

15. Maier KL, Wippermann U, Leuschel L et al. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the canine respiratory tract. *Inhal Toxicol* 1999; 11:19.

16.Fisher AA. Reactions to injectable local anesthetics. Part IV: Reactions to sulfites in local anesthetics. *Cutis* 1989; 44:283.

17. Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1986; 56:281.

18. Kisher C, Schindelin H, Pacheco A, et al. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell* 1997; 91:973.

19. Garrett RM, Bellissimo DB, Rajagopalan KV. Molecular cloning of human liver sulfite oxidase. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1262:147.

20. Huang AS, Fraser WN. Are sulfite additives really safe? {Letter}. *N Engl J Med* 1984; 311:542.

21. Bush RK, Taylor SL, Busse WA . A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulphites. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:191.

22. Bush RK. Sulfite and aspirin sensitivity: who is most susceptible? *J Respir Dis* 1987; 8:23.

23. Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics patients. *Am J Med* 1986; 81:816.

Última Atualização: - 11/09/2019

Informações Médicas
Home

Início << Índice Tipos de Asma
Anterior << Alérgenos como Causa de Asma Sazonal e Perene

Design by Walter Serralheiro

Próximo >> Poluição Atmosférica e Asma Urbana