

Asma

TIPOS DE ASMA

ASMA POR SULFITOS

Segundo a FDA (*Food and Drug Administration*) uma em cada 100 pessoas é sensível aos sulfitos.¹ Estima-se que 3–10% de todos os asmáticos são sensíveis aos sulfitos.²

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

No âmbito da indústria alimentícia, os conservantes são utilizados para prevenir a deterioração microbiana, enquanto que os antioxidantes são usados para evitar as reações químicas (oxidação) que levam a sabores e/ou odores desagradáveis e descoloração.³

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;⁴
- Prevenir a melanose provocada pela enzima polifenol oxidase em camarões e lagostas;^{5,6}
- Impedir o crescimento bacteriano em alimentos e bebidas fermentados;
- Manter a estabilidade e potência de certos medicamentos.⁴

Sulfitos e bissulfitos podem ser considerados antioxidantes *in vivo*: sulfitos são oxidados a sulfatos, e bissulfitos, também na lista de conservantes, são oxidados a bissulfatos.⁷ Em outras palavras, seu modo de atuação na preservação dos alimentos é o dos antioxidantes. Os sulfitos podem estar implicados em outras ações, sendo uma delas a prevenção de reações enzimáticas indesejáveis em bebidas / alimentos.^{3,7-9} Neste ponto, é interessante discutir os dados de toxicidade para considerar que nem todos os antioxidantes são inócuos, mas os aditivos alimentares nas doses utilizadas na atualidade podem ser considerados seguros, embora as pesquisas prossigam.¹⁰

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 1968 foi relatada dermatite de contato em um trabalhador farmacêutico de 40 anos com dermatite de mão associada à exposição ocupacional ao metabissulfito de potássio.¹¹

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 de enxofre (SO₂) quando da abertura da embalagem, que estava hermeticamente fechada.¹² Em 1976 Prenner e Stevens¹³ descreveram o primeiro caso de anafilaxia devido à ingestão de bissulfito sódico.

Em 1982 a 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. Em julho de 1986 a FDA proibiu o uso de conservantes à base de sulfitos em frutas e vegetais frescos após a morte de 13 pacientes com asma. Esta decisão era aguardada após cerca de 500 casos relatados à FDA, sendo que destes, 40% eram reações graves e ligadas a frutas e vegetais frescos enquanto que as 60% restantes a batatas, frutas secas, camarão e vinho.¹⁴

Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das ações de controle sanitário na área de alimentos, visando 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 pela FDA, pela Comunidade Econômica Européia (CEE),¹⁰ no Brasil pela atual ANVISA¹⁵ e pelo Mercosul, certas normas sobre os sulfitos que são periodicamente atualizadas:

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. Infelizmente concentrações menores que 10 ppm estão isentas desta obrigação, embora sejam capazes de desencadear crises de asma (**Figura 1**);

SOLUÇÃO PRONTA PARA USO
USO ADULTO e PEDIÁTRICO Forma farmacêutica e apresentação: Solução de uso tópico. Frasco com 350 mL. **Composição:** Quinazol 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; Alcool etílico (6,38%); Corante azul brilhante; Crenophol RH40; Fosfato bisódico 2H2O; Essência de menta; Glicerina; **Metabissulfito de sódio**; Ácido cítrico e Tintura de malva. **Informações ao paciente:** ~~Este medicamento pode causar inflamação 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. Informe 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. **TUDO 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 TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO OU DENTISTA, PODE SER PERIGOSO PARA SAÚDE.** Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e no original de sua~~

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 linguças 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 de enxofre (SO₂), sulfito sódico (Na₂SO₃), bissulfito sódico (NaHSO₃), bissulfito de potássio (KHSO₃), metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅), metabissulfito de potássio (K₂S₂O₅), bissulfito de cálcio e sulfito ácido de cálcio. Os sulfitos, bissulfitos e metabissulfitos são formas químicas secas do gás dióxido de enxofre.

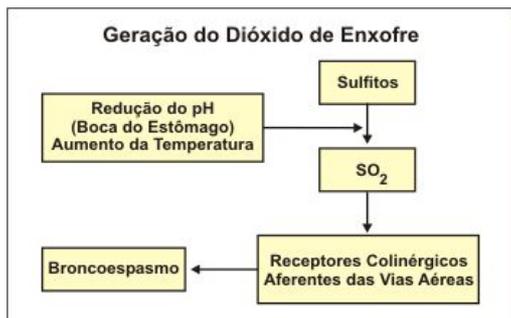
Patogênese

A reação adversa mais comum ao SO₂ e a outros sulfitos no homem é a broncoconstrição/broncospasmo, particularmente em um subgrupo de Asmáticos Sensíveis aos Sulfitos (ASS), geralmente com asma severa. Cerca de 30% das reações são observadas 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 rinite,¹⁶ anafilaxia,¹⁷ urticária,¹⁸ angioedema, rubor, hipotensão, náuseas, diarreia e parestesias.¹⁹

O mecanismo pelo qual os sulfitos provocam a broncoconstrição ainda é controverso. Em certos indivíduos com ASS, concentrações menores do que 1 ppm de SO₂ são capazes de determinar importantes quedas do VEF₁ (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo).²⁰ Em indivíduos com asma, a hipersensibilidade induzida pelo SO₂ parece ser mediada via receptores subepiteliais colinérgicos aferentes presentes na árvore brônquica.^{21,22}

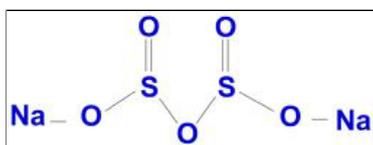
O metabissulfito de sódio é o principal composto usado na conservação de alimentos, gerando o dióxido de enxofre (SO₂) e seus ânions.

Oito nomes pelos quais os sulfitos são encontrados como conservantes	
dióxido de enxofre - Sinônimos (E220)	Sulfurous acid anhydride Sulfurous anhydride Sulfurous oxide Sulfur oxide [SO ₂] 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 [NaHSO ₃] Sulfurous acid, monosodium salt
metabissulfito sódico - Sinônimos (E223)	Disodium disulfite Disodium metabisulfite Disodium pyrosulfite 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)	



A broncoconstrição ocorre com maior frequência após a inalação/aspiração de SO₂ do que após a sua ingestão, tanto em indivíduos com asma como em não asmáticos. O broncospasmo parece estar relacionado à inalação do SO₂ liberado na boca ou no estômago. É possível que a inalação de SO₂ possa ocorrer imediatamente após episódios de eructação. A quantidade de SO₂ 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 SO₂, facilmente absorvido pelo trato respiratório, e reagem prontamente com a umidade das mucosas para formar ácido sulfuroso (H₂SO₃), que é um potente irritante. 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.²³ As reações aos sulfitos são doses dependentes e ocorrem rapidamente em segundos até 30 minutos após a inalação, uso parenteral e ingestão.²⁴ Não existe antídoto para o dióxido de enxofre. O tratamento consiste no suporte das funções respiratórias e cardiovasculares. No conteúdo gástrico, Allen e Delohery²⁵ 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 VEF₁ 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 (apneia) durante o procedimento de 'provocação'. Nenhum apresentou, desta feita, queda do VEF₁.²⁵

Outra fonte ocorre quando da abertura de embalagens de alimentos que contêm sulfitos com desprendimento gasoso da substância. Werth²⁶ relatou o caso de um paciente que apresentara broncospasmo 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.

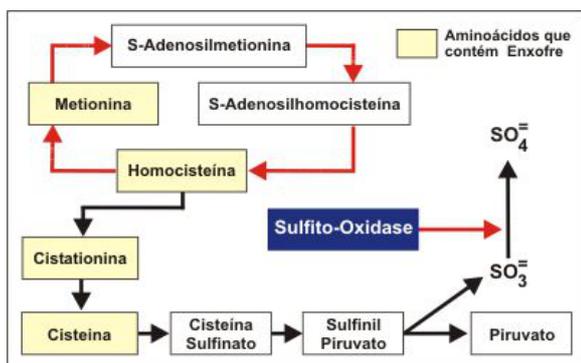
Freedman²⁷ avaliou 272 pacientes com asma, tendo relatado broncoconstrição em 30 (11%) após ingestão de suco de laranja contendo na solução o SO₂. Testes de provocação foram efetuados em 14 destes, utilizando uma única dose de 25 mg de MBS (100 ppm em solução ácida). Em oito pacientes ocorreu queda de no mínimo 12% do VEF₁ (média 37%) entre 2 e 25 minutos (média 5 min). Nesta publicação²⁷ há também o relato de que em um copo com uma solução de 70 ppm de SO₂ em água, o espaço de ar 3 cm acima da superfície líquida, contém 1 ppm de SO₂ à temperatura ambiente. Tal concentração é capaz de determinar broncoconstrição em alguns pacientes com asma.²⁰

Conforme relatado por Nair et al. (2003), a FDA analisou 767 notificações de reações adversas atribuídas à ingestão de alimentos tratados com sulfito. A maioria das reações ocorreu em asmáticos dependentes de corticoides, e muitos com insuficiência respiratória ou anafilaxia. A FDA analisou 22 mortes supostamente associadas à ingestão de sulfitos e constatou que em nove casos apresentavam alta probabilidade de associação com a ingestão de sulfito em pacientes com asma grave.²⁸

As reações por sulfitos, embora mimetizem reações do tipo alérgico, não parecem mediadas por anticorpos.²⁹⁻³¹ Entretanto, Stevenson e Simon³² 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 56°C 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. O conceito que predomina na atualidade é aquele causado pela irritação do trato respiratório e o pH como determinantes da resposta asmática.

Os sulfitos podem estimular o sistema parassimpático e provocam broncoconstrição colinérgica dependente, sendo particularmente proeminente em indivíduos com baixa atividade da enzima sulfito oxidase (SO).¹⁰ O Painel de reavaliação de segurança dos aditivos de alimentos da *European Food Safety Authority* (EFSA) e *Additives and Nutrient Sources* (ANS) de 2014 concluiu que: a histamina e outros mediadores bioativos podem ser liberados através de mecanismos não mediados por IgE; a síntese aumentada de prostaglandinas também pode produzir broncoconstrição e além disso, em modelos experimentais, os sulfitos podem contribuir para a persistência dos sintomas de asma crônica e aumentar a sensibilização alérgica e a inflamação das vias aéreas.¹⁰

A hipersensibilidade aos sulfitos na asma pode ser mediada via reflexos colinérgicos e também causada por níveis elevados de mediadores neuropeptídicos. Bellofiore et al.³³ descreveram um possível mecanismo para o desencadeamento do broncospasmo relacionado à inalação do MBS, acreditando-se decorrer de um reflexo colinérgico e liberação de taquicinas por terminações nervosas sensitivas. As taquicinas são potentes broncoconstritores que sofrem clivagem e inativação nas vias aéreas pela enzima endopeptidase neutra (NEP). Para investigar o papel das taquicinas nas vias aéreas em resposta ao MBS, testaram a ação do Thiorphan (1,25 mg), substância que inibe os efeitos da NEP. Os autores 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.³³



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 (SO), localizada no espaço intermembranoso mitocondrial. Esta enzima tem sido bem caracterizada como um dímero, com peso molecular de 122.000 dalttons, e dependente de um cofator 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 SO. Esta enzima, ubíqua, está largamente distribuída nos tecidos de mamíferos, apresentando maior atividade no fígado, coração e rins.³⁴ O fígado é a sua principal fonte, porém, em estudos animais,³⁵ sua atividade pôde ser detectada no epitélio das grandes vias aéreas, ainda que em menor intensidade do que no fígado. Em casos de deficiência de SO, os tiosulfatos podem ser detectados em concentrações elevadas na urina.

Em humanos, as concentrações médias de sulfito sérico total situam-se entre 4,63 e 5,16 µmol/L, sem correlação aparente com outros parâmetros bioquímicos ou a idade do indivíduo.³⁶

Supõe-se que alguns pacientes asmáticos com deficiência da enzima SO, embora capazes de oxidar sua produção endógena de sulfitos, não conseguem metabolizar sobrecargas de sulfito.³⁷

Simon⁴ descreveu uma diminuição da atividade da enzima SO 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 SO é uma doença autossômica recessiva muito rara, resultando em anormalidades neurológicas e inclusive morte.³⁸ O gene humano já foi clonado e as mutações resultantes dos alelos anormais identificados.^{38,39} Não há relato de estudos genéticos específicos em indivíduos com asma por sulfitos. Acredita-se que se um indivíduo apresenta uma deficiência parcial da enzima SO, conseqüentemente menor capacidade para metabolizar os sulfitos ingeridos, associada 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 as suas propriedades antioxidantes e pelo seu poder antibacteriano e antifúngico. Sua presença é encontrada em amins pressoras (dopamina, metaraminol, noradrenalina), aminossalicilatos (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.

Vally e Misso⁴⁰ em uma revisão relataram que a exposição aos sulfitos decorre principalmente do consumo de alimentos e bebidas que contêm esses aditivos alimentares; no entanto, a exposição também pode ocorrer por meio do uso de produtos farmacêuticos, bem como em ambientes ocupacionais. A *The Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) já em 1998 mencionava que os dados disponíveis indicavam que asmáticos sensíveis podem responder a concentrações de dióxido de enxofre tão baixas quanto 0,1 ppm no ar.⁴¹

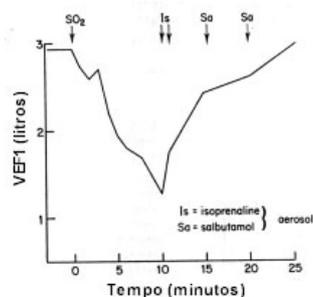
Dentre os medicamentos deve ser ressaltada a sua utilização em anestésicos, sendo o bissulfito sódico ou o metabissulfito sódico encontrados em todos os tubetes de anestésico local de uso odontológico, que contêm vasoconstritores (adrenalina, levonordefrina). As concentrações variam de 0,15 a 2,0 mg. Huang e Fraser⁴² 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. Por via subcutânea, entretanto, um estudo avaliou que doses de metabissulfito de até 10 vezes a quantidade geralmente encontrada em preparações de alguns anestésicos locais não causaram sintomas em um grupo de pacientes asmáticos sensíveis ao sulfito.⁴³

Quanto à sensibilidade aos sulfitos alguns pontos devem ser destacados:⁴⁴

- As reações aos alimentos com sulfitos dependem da sensibilidade individual, do nível de sulfitos no alimento e do tipo de alimento.
 - Os sulfitos são altamente reativos na presença de substâncias dos alimentos, como proteínas, amido e açúcares. Entretanto, a lavagem destes pode ajudar a reduzir, mas não eliminar completamente os sulfitos.
 - Os sulfitos não são desnaturados pela cocção, embora possam ser reduzidos em alguns alimentos. Assim, pessoas sensíveis devem evitar produtos processados e optar pelos *in natura*.
 - Não há evidência científica de que evitar o consumo de todas as fontes de sulfitos melhore os sintomas da asma, pois a sensibilidade pode não ser um fator significativo para a maioria das pessoas com asma.
 - A exposição de indivíduos que não são sensíveis aos sulfitos representa um risco muito pequeno a essas pessoas, salvo em concentrações muito altas, especialmente àquelas com asma ou sensibilidade a outros produtos químicos.
- Os sulfatos não provocam os mesmos efeitos adversos dos sulfitos. Eles são sais inorgânicos que contêm o ânion sulfato (SO_4^{2-}) e são encontrados em uma variedade de compostos, incluindo minerais, medicamentos, cosméticos, produtos de limpeza e não necessitam ser evitados por indivíduos sensíveis aos sulfitos.

Diagnóstico

Testes de leitura imediata foram utilizados, tanto o teste intradérmico como o teste de puntura para diagnosticar a sensibilidade aos sulfitos.⁴⁵ Um estudo de Gray et al.⁴⁶ detectou sensibilidade ao sulfito em 12 casos dos 13 avaliados (92%). Apesar do reduzido tamanho da amostra examinada, o teste pode ter algum potencial como forma de diagnosticar a sensibilidade aos sulfitos. É importante observar que um resultado negativo não descarta, nem confirma a sensibilidade ao sulfito. Atualmente não existem testes de alergia cutâneos ou séricos padronizados ou validados publicados para reações ao sulfito. A provocação oral controlada e gradual é a única maneira confiável de diagnosticar alergia ao sulfito. (ver abaixo).



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).⁴⁷ Eles são administrados em doses crescentes, de 1 mg a 200 mg, com tomada a cada 30 minutos ou a cada hora. Certos autores recomendam iniciar o teste com cápsulas e se o resultado 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**).

Devido ao potencial de desencadear reações graves, o teste de provocação oral é efetuado em um ambiente hospitalar, onde há acesso imediato a cuidados médicos especializados.

Tabela 2 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio através de Cápsulas ou Solução Oral Neutra (Adaptado da Referência 48)

Teste de Provocação com Metabissulfito de Potássio através de Cápsulas ou Solução Oral Neutra

- Suspender o β_2 -agonista cerca de oito horas antes das provas de função respiratória
- Avaliar o VEF_1 – o VEF_1 deve ser $\geq 70\%$ do teórico e ≥ 1500 ml em adultos. O teste está
- contraindicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para crianças.

Teste de Provocação – Estudo Cego

- Administrar placebo sob a forma de cápsula (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 cerca de 30 minutos após cada dose ou se 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 o VEF_1 após cada dose, ou se ocorrer sintomas. Um teste é considerado positivo se ocorrer queda do $\text{VEF}_1 \geq 20\%$

Teste de Provocação – 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 cerca de 30 minutos após cada dose ou se houver sintomas
- Dia "Placebo" – administrar apenas açúcar em cápsulas ou solução. Medir o VEF₁ cerca de 30 minutos após cada dose ou se houver sintomas
- Dia "Provocação" – mesmo protocolo do Estudo Cego

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

Teste de Provocação com Metabissulfito de Potássio Utilizando Solução Oral Ácida

- Suspender o β_2 -agonista cerca de oito horas antes das provas de função respiratória
- Avaliar o VEF₁ – o VEF₁ deve ser $\geq 70\%$ do teórico e ≥ 1500 ml em adultos. O teste está
- contraindicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para 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 VEF₁ dez minutos após a primeira dose. Administrar a intervalos de 10 minutos 0,5, 1,5, 10, 15, 25, 50, 75, 100 mg/ml da solução. Medir o VEF₁ dez minutos após cada dose progressiva. Um teste será considerado positivo se ocorrer queda do VEF₁ $\geq 20\%$

Em uma amostra de 203 pacientes adultos com asma, sendo 83 dependentes de corticoides, Bush et al.⁴⁹ encontraram uma resposta positiva ao teste de provocação oral com sulfitos em aproximadamente 3,9% dos pacientes, sendo que os dependentes de corticoide se encontravam sob maior risco.

Uma característica primordial da asma desencadeada por SO₂ é a rapidez do início dos sintomas, geralmente dentro de alguns segundos a dois minutos. Embora este curso de tempo possa ocorrer com alergias alimentares, um intervalo maior de 30 minutos entre a ingestão e o início dos sintomas excluiria o SO₂ como a causa.²⁴

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

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

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

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

Sempre que comer fora levar *spray* de β_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 autoadministrar. Estima-se que o consumo de alimentos preparados em casa leva à ingestão de apenas 2 a 3 mg / dia de sulfito. Os bebedores de cerveja e especialmente de vinho podem adicionar 5, 10 ou até mais mg / ~30 ml. Os alimentos preparados em restaurantes podem conter de 100 a 400 mg de sulfitos (não incluídos – cerveja e vinho).⁴

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 rinosinusite. A cessação da ingestão de sulfitos evita acidentes mais graves mas não modifica o curso evolutivo da doença.

Tabela 4 – Alimentos que Contêm Sulfitos⁵⁰

Alimentos que Contêm Sulfitos	
Teor Alto – (> 100 ppm SO ₂)	Baixo Teor – (< 100 ppm SO ₂)
Frutas secas (como damascos, passas e ameixas)	Vinagre de malte
Suco de limão (não congelado)	Bacalhau salgado
Vinhos (especialmente vinhos Brancos)	Batatas enlatadas
Melaço	Cervejas
Sucos de Uva	Mistura de sopa seca
Teor Moderado – (50 - 99,9 ppm SO ₂)	Refrigerantes
Batatas secas	Chá instantâneo
Vinagre de Vinho	Massa de pizza (congelada)
Molhos para saladas embalados	Massa de torta
Coberturas de frutas	Açúcar
Cerejas de marasquino	Gelatina
Teor Leve a Moderado – (10 e 49,9 ppm SO ₂)	Coco
Camarão fresco	Salada de frutas frescas

Pimenta em conserva	Biscoitos
Picles/condimentos	Uvas
Salsichas e embutidos processados	Xarope de milho rico em frutose
Vários queijos	Geleias caseiras
Canjica	Salgadinhos e petiscos embalados
Batatas Congeladas (pré-cortadas)	
Doces e geleias em conserva	
Misto de pão de milho/muffin	
Cogumelos frescos	
Vegetais desidratados	

**** 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

Home

Próximo >> Poluição Atmosférica e Asma Urbana

Referências

- Papazian R. Sulfitos: safe for most, dangerous for some. *FDA Consumer Magazine* 1996; 30:10.
- Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5:16-23.
- Franco R, Navarro G, Martínez-Pinilla E. Antioxidants versus Food Antioxidant Additives and Food Preservatives. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(11):542.
- Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1986; 56:2818.
- Bailey ME, Fieger EA, Novak AF. Phenol oxidase in shrimp and crab. *J Food Sci* 1960; 25:565-572.
- Bailey ME, Fieger EA, Novak AF. Physico-chemical properties of the enzymes involved in shrimp melanogenesis. *J Food Sci* 1960; 25:557-564.
- Gould GW, Russell NJ. – Sulfite. In: Russell NJ, Gould GW. *Food Preservatives*. Boston: Springer; 2003:85-101.
- Wedzicha BL. – *Chemistry of Sulphur Dioxide in Foods*. Essex: Elsevier Applied Science Publishers Ltd.; 1984.
- Ough CS. Sulfur Dioxide and Sulfitos. *Antimicrob Foods* 1993; 137-190.
- Scientific Opinion on the re-evaluation of sulfur dioxide (E 220), sodium sulfite (E 221), sodium bisulfite (E 222), sodium metabisulfite (E 223), potassium metabisulfite (E 224), calcium sulfite (E 226), calcium bisulfite (E 227) and potassium bisulfite (E 228) as food additives1 **EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)**. *EFSA Journal* 2016;14(4):4438. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4438>.
- Nater JP. Allergic contact dermatitis caused by potassium metabisulfite. *Dermatologica* 1968; 136:477-8.
- Kochen J. Sulfur dioxide. A respiratory tract irritant, even if ingested. *Pediatrics* 1973; 52:145-46.
- Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976; 37:180-2.
- US. Issues Ban on Sulfitos Use in Certain Foods. Irvin Molotsky. Special to The New York Times. July 9, 1986, Section A, Page 1.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Portarias. nº. 778 de 1º de março de 2023. Dispõe sobre os princípios gerais, as funções tecnológicas e as condições de uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia em alimentos. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6561857/RDC_778_2023_.pdf/a89bb838-62e4-4471-a28f-ff28e3e97241 Acesso em: 19/03/2024.
- Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 10:531-2.
- Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1185-96.
- Ban GY, Kim MA, Yoo HS, Ye YM, Park HS. Letter to the editor. Two major phenotypes of sulfite hypersensitivity: asthma and urticaria. *Yonsei Med J*. 2014; 55:542-4.
- NIH₁₉₈₄. Adverse reactions to food. American Academy of Allergy and Immunology, Committee on Adverse Reactions to Food, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. NIH Publication Np. 84-2442. 220 pp. Available from: US Government Printing Office, Washington, DC, USA.
- Boushey HA. Bronchial hyperreactivity to sulphur dioxide: physiologic and political implications. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:335-8.

- 21.Nadel JA. Aerosol effects on smooth muscle and airway visualisation technique. *Arch Inter Med* 1973; 131:83-7.
- 22.Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiva Y. Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulphur dioxide. *J Appl Physiol* 1965; 20:164-7.
- 23.Cockcroft D. - Provocation Tests. In: O'Byrne PM, Thomson NC. *Manual of Asthma Management*. London: W.B.Saunders; 2001:91-97.
- 24.Freedman BJ. Sulphur dioxide in foods and beverages: Its use as a preservative and its effect on asthma. *Br J Dis Chest* 1980; 74:128-134.
- 25.Allen D, Delohery J. Metabisulfite-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:145 (Abstract).
- 26.Werth GR. Inhaled metabisulfite sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:143.
- 27.Freedman BJ. Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977; 7:407-15.
- 28.Nair B, Elmore AR and Cosmetic IREP, 2003. Final report on the safety assessment of sodium sulphite, potassium sulphite, ammonium sulphite, sodium bisulphite, ammonium bisulphite, sodium metabisulphite and potassium metabisulphite. *International Journal of Toxicology* 22 Suppl 2, 63-88.
- 29.Yang WH, Purchase ECR, Rivington RN. Positive skin tests and Prausnitz-Kustner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:443-9.
- 30.Prenner M, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976; 37:180-2.
- 31.Boxer MB, Bush RK, Harris KE, Patterson R, Pruzansky JJ, Yang WH. The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfites. *J Allergy Immunol* 1988; 82:622-6.
- 32.Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatics subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:26-32.
- 33.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; 150:853-6.
- 34.Gunnison AF. Sulfite toxicity: A critical review of in vitro and in vivo data. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19:667-82.
- 35.Maier KL, Wippermann U, Leuschel L, Josten M, Pflugmacher S, Schröder P, Sandermann H Jr, Takenaka S, Ziesenis A, Heyder J. Xenobiotic metabolizing enzymes in the canine respiratory tract. *Inhal Toxicol* 1999; 11:19-35.
- 36.Pinzu IA, Dehelean CA. - Sodium Sulfite. In: Philip Wexler. *Encyclopedia of Toxicology*. Academic Press; Volume 8, 2024: 625-629.
- 37.Fisher AA. Reactions to injectable local anesthetics. Part IV: Reactions to sulfites in local anesthetics. *Cutis* 1989; 44:283-4.
- 38.Kisker C, Schindelin H, Pacheco A, Wehbi WA, Garrett RM, Rajagopalan KV, Enemark JH, Rees DC. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell* 1997; 91:973-83.
- 39.Garrett RM, Bellissimo DB, Rajagopalan KV. Molecular cloning of human liver sulfite oxidase. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1262:147-9.
- 40.Vally H and Misso NLA, 2012. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5:16-23.
- 41.ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1998. Toxicological Profile for Sulfur Dioxide, December 1998. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Available online: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=253&tid=46>.
- 42.Huang AS, Fraser WN. Are sulfite additives really safe? {Letter}. *N Engl J Med* 1984; 311:542.
- 43.Goldfarb G, Simon RA. Provocation of sulfite sensitive asthma (abst). *J Allergy Clin Immunol* (suppl) 1984; 73:135.
- 44.Popolim WD. *Análise de Sulfitos em Sucos de Frutas e Estimativa de seu Consumo por Escolares*. 2009. 155 pg. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação Interunidades em Nutrição Humana Aplicada – PRONUT. Universidade de São Paulo. São Paulo.
- 45.Bold J. Considerations for the diagnosis and management of sulphite sensitivity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012 Winter; 5:3-6.
- 46.Gay G, Sabbah A, Drouet M. Valeur diagnostique de l'épidermotest aux sulfites [Diagnostic value of the sulfite skin test]. *Allerg Immunol* 1994; 26:139-40.
- 47.Bush RK, Taylor SL, Busse WA. A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulphites. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:191-202.
- 48.Bush RK. Sulfite and aspirin sensitivity: who is most susceptible? *J Respir Dis* 1987; 8:23-32.
- 49.Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW. The prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics. *Am J Med* 1986; 81:816-20.
- 50.Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:229-32.

