



UnB

Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DA ALERGENICIDADE DO LÁTEX DE BORRACHA
NATURAL TRATADO COM TANINO VEGETAL**

Nathália Setsu Uemura Shinzato

Professor Orientador: Dr. Floriano Pastore Júnior (IQ/UnB)
Professora Coorientadora: Dra. Tatiana Karla dos Santos Borges (FM/UnB)

Brasília, DF

2025

Nathália Setsu Uemura Shinzato

**ESTUDO DA ALERGENICIDADE DO LÁTEX DE BORRACHA NATURAL
TRATADO COM TANINO VEGETAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Floriano Pastore Júnior (IQ/UnB)

Coorientadora: Dra. Tatiana Karla dos Santos Borges (FM/UnB)

Brasília, DF
Outubro/2025

AGRADECIMENTOS

À minha família pelos ensinamentos que me trouxeram até aqui, apoio e amor incondicional.

Ao Arthur pelo companheirismo, carinho e por ser aquele que me incentiva a sempre a dar o meu melhor todos os dias.

Ao Laboratório de Imunologia Celular da Faculdade de Medicina pelo espaço e recepção.

Às técnicas do Laboratório de Imunologia, Dra. Shirley Couto e Dra. Mariangela pela paciência, ajuda durante os experimentos e ensinamentos.

Às enfermeiras do Ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, pela disponibilidade em ajudar, prontidão e ajuda nos experimentos.

Ao Seringal Fazenda Maíra e sua equipe, pelo fornecimento de látex e suporte nas coletas.

Ao Valnei Navarro, pela ajuda fundamental no processo de fabricação de luvas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que ajudaram a divulgar a pesquisa, voluntários participantes e não participantes, vocês são essenciais para a ciência no Brasil.

RESUMO

O látex de borracha natural extraído da *Hevea brasiliensis* é utilizado na manufatura de diversos artigos que entram em contato com a pele, como por exemplo luvas, preservativos e cateteres. A partir desse contato direto, ocorrem reações alérgicas relatadas há mais de 50 anos, causadas por algumas proteínas presentes no látex. Atualmente, 15 proteínas do látex são reconhecidas como alérgenos.

Os taninos constituem um grupo de polifenóis que possuem características complexantes de proteínas por meio de grupos de hidroxilas. Uma aplicação mundialmente conhecida é o curtimento de peles de animais para obtenção de couro em que os grupos de hidroxilas formam complexos com as proteínas do colágeno impedindo a ação bacteriana. Assim, surge a hipótese formulada por Pastore Júnior (2017) que os taninos vegetais podem ser utilizados para inativar as proteínas do látex e impedir sua ação alérgica.

Desta maneira, o presente estudo tem como objetivo verificar a alergenicidade do látex de borracha natural, tratado com tanino vegetal por meio de uma pesquisa clínica experimental, com uma expectativa de 90 voluntários, dividida em duas etapas. A primeira, consiste *patch test* e coleta de sangue no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e a segunda, nas análises parâmetros sorológicos indicativos de alergia, como IgE e citocina e na avaliação em eosinófilos realizada no Laboratório de Imunologia Celular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

A presente dissertação de mestrado seguiu as normas citadas nas considerações finais.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília sob o número CAAE 68060823.7.0000.5558 e número de parecer: 6.207.871.

Palavras-chave: látex de borracha natural, alergia, tanino vegetal, *patch test*.

ABSTRACT

Natural rubber latex extracted from *Hevea brasiliensis* is used in the manufacture of various articles that come into contact with the skin, such as gloves, condoms and catheters. From this direct contact, allergic reactions have been reported for more than 50 years, caused by some proteins present in latex. Currently, 15 latex proteins are recognized as allergens.

Tannins constitute a group of polyphenols that have protein complexing characteristics through hydroxyl groups. A world-renowned application is the tanning of animal skins to obtain leather in which the hydroxyl groups form complexes with collagen proteins, preventing bacterial action. Thus arises the hypothesis formulated by Pastore Júnior (2017) that vegetable tannins can be used to inactivate latex proteins and prevent their allergenic action.

Thus, the present study aims to verify the allergenicity of natural rubber latex treated with vegetable tannin through experimental clinical research, with an expectation of 200 volunteers, divided into two stages.

The first stage involves a patch test and blood collection at the Dermatology Outpatient Clinic of the University Hospital of Brasília (HUB). The second stage consists of analyzing serological parameters indicative of allergy, such as IgE and cytokines, as well as the evaluation of eosinophils, conducted at the Cellular Immunology Laboratory of the Faculty of Medicine at the University of Brasília.

This master's dissertation followed the guidelines stated in the final considerations.

This study was approved by the Ethics Committee of Faculty of Medicine of the University of Brasília under the CAAE number 68060823.7.0000.5558 and report number: 6.207.871.

Keywords: Natural rubber latex, allergy, vegetable tannin, patch test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Cis-1,4-poliisopreno	13
Figura 2- Látex de borracha natural em diferentes escalas. A) LBN na caneca na escala macro. B) Visão dos componentes do LBN: partícula de borracha, lutóides e partículas de Frey-Wyssling. C) Visão detalhada da composição dos componentes majoritários: partícula de borracha e lutóides. Fonte: Adaptada de BOTTIER. 2020.....	15
Figura 3- Seringal da Fazenda Maíra-Agropecuária, Cidade Ocidental-GO	24
Figura 4- Panfleto de captação de voluntários.....	27
Figura 5- Fluxograma da metodologia adotada no estudo.	29
Figura 6- Látex tratado com tanino vegetal, à esquerda e látex tratado com amônia tingido, à direita	30
Figura 7- Filme tingido com corante vermelho à direita e filme tratado com tanino à esquerda junto ao perfurador utilizado para o recorte do filme.....	31
Figura 8- Esquema do ensaio clínico.....	32
Figura 9- Registro fotográficos do braço esquerdo no tempo de t=0, 2 e braço direito em t=9 e t=11.....	37
Figura 10- Gráfico das concentrações de eotaxina (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i>	40
Figura 11- Gráfico das concentrações de IL-4 (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i>	44
Figura 12- Gráfico de caixas (<i>box plots</i>) das concentrações de eotaxina (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i>	48
Figura 13- Gráfico de caixas (<i>box plots</i>) das concentrações de TNF (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i>	51
Figura 14- Gráfico de caixas (<i>box plots</i>) das concentrações de COX-1 (%) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i> tratado com tanino vegetal.....	55
Figura 15- Gráfico de caixas (<i>box plots</i>) das concentrações de COX-1 MFI dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i> tratado com tanino vegetal.....	56
Figura 16- Gráfico de caixas (<i>box plots</i>) das concentrações de COX-2 (%) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i> tratado com tanino vegetal.....	59

Figura 17- Gráfico de caixas (<i>box plots</i>) das concentrações de COX-2 MFI dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do <i>patch test</i> tratado com tanino vegetal.....	60
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Nome, caracterização e função das proteínas alérgenas.....	16
Tabela 2- Estudos de alergia a látex de borracha natural em grupos específicos.....	19
Tabela 3- Escala do Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato - ICDRG...	26
Tabela 4- Perfil dos pacientes do ensaio clínico principal.....	36
Tabela 5- Concentração de IgE em pg/mL dos grupos de controle e intervenção no tempo 0 e 2.	38
Tabela 6- Concentração de IgE em pg/mL dos grupos intervenção no tempo 9 e 11.....	41
Tabela 7- Concentração de IL-4 no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção. ...	43
Tabela 8- Concentração de IL-4 no tempo t=9 e t=11 do grupo intervenção.....	45
Tabela 9- Concentração de eotaxinas no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.	47
Tabela 10- Concentração de eotaxina no tempo t=9 e t=11 do grupo intervenção.....	49
Tabela 11- Concentração de TNF no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção. .	50
Tabela 12- Concentração de TNF no tempo t=9 e t=11 do grupo intervenção.....	52
Tabela 13- Concentração de COX-1 em porcentagem e a média de intensidade de fluorescência no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.	54
Tabela 14- Concentração de COX-1 em porcentagem e média de intensidade de fluorescência no tempo t=9 e t=11 do grupo de intervenção.	57
Tabela 15- Concentração da média de intensidade de fluorescência de COX 2 no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.	58
Tabela 16- Concentração da média de intensidade de fluorescência de COX 2 no tempo t=9 e t=11 do grupo de intervenção.	61
Tabela 17- Relação entre as expressões de COX-1 e COX-2 (%) nos tempos basal (t=0) e pós- intervenção (t=2) em pacientes do grupo controle e intervenção.....	62
Tabela 18- Relação entre as expressões de COX-1 e COX-2 (%) nos tempos basal (t=9) e pós- intervenção (t=11) em pacientes do grupo intervenção.....	63
Tabela 19- Quantidade em unidades de eosinófilos ativados no tempo 0 e 2 dos grupos de controle e intervenção.....	64
Tabela 20- Característica dos pacientes-voluntários do estudo clínico principal (tópico 5.2) .	81
Tabela 21- Caracterização dos eosinófilos dos pacientes no tempo 0 e 2 de acordo com suas características: Não ativado (NA), Ativado (A), Espreado (E), Pseudópodes isolados (PI),	

Pseudópodes múltiplos (PM), Grânulos grandes (GG), Grânulos pequenos (GP), Grânulos isolados (GI) e Vacúolos (V).....	88
Tabela 22- Caracterização dos eosinófilos dos pacientes no tempo 9 e 11 de acordo com suas características: Não ativado (NA), Ativado (A), Espreado (E), Pseudópodes isolados (PI), Pseudópodes múltiplos (PM), Grânulos grandes (GG), Grânulos pequenos (GP), Grânulos isolados (GI) e Vacúolos (V).....	89
Tabela 23- Resultado de eotaxina, IgE total, TNF, COX-1 e COX-2 no tempo 0 e 2.....	90
Tabela 24- Resultado de eotaxina, IgE total, TNF, COX-1 e COX-2 no tempo 9 e 11.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BN	Borracha natural
BSA	Albumina de soro bovino (<i>Bovine serum albumin</i>)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COX	Ciclo oxigenase
DP	Desvio padrão
FM	Faculdade de Medicina
HUB	Hospital Universitário de Brasília
ICDRG	Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato (<i>International Contact Dermatitis Research Group</i>)
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucinas
IQ	Instituto de Química
IUIS	União Internacional de Sociedades Imunológicas (<i>Internacional Union of Immunological Societies</i>)
LATEQ	Laboratório de Tecnologia Química
LBN	Látex de borracha natural
LOX	Lipoxigenase
MFI	Médias de Intensidade de Fluorescência
phr	Por cem partes de borracha (<i>per hundred rubber</i>)
RPMI	<i>Roswell Park memorial Institute</i>
STF	Solução salina tamponada fosfatada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFH	Células T foliculares auxiliares
TNF	Fatores de necrose tumoral (<i>Tumor Necrosis Factors</i>)
TSC	Teor de sólidos totais (<i>Total Solids Content</i>)
UnB	Universidade de Brasília
ZEDC	Dietilditiocarbamato de zinco

ÍNDICE

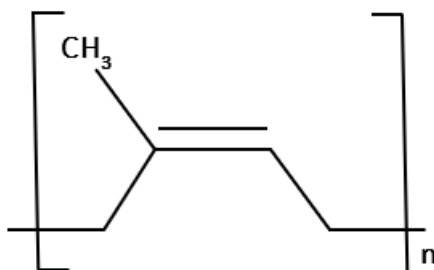
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos específicos	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1 Incidência	18
3.2 Tratamentos de inativação e retirada de alergênicos de artigos de LBN	19
3.3 Látex e tanino vegetal	20
3.4 Interação tanino-proteína	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Coleta do látex	23
4.2 Produção de filmes de látex de borracha natural	24
4.3 Ensaios biológicos preliminares	25
4.4 Ensaio biológico principal	26
4.4.1 Cegamento do estudo e produção dos testes de contato	30
4.4.2 Aplicação do teste de contato e coleta de sangue	31
4.4.3 Processamento do sangue para análises sorológicas	32
4.4.4 Avaliação da expressão de COX-1 e COX-2	33
4.4.5 Quantificação de IgE Total e citocinas	33
4.4.6 Avaliação da desgranulação de eosinófilos	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 Resultados dos Ensaios preliminares	35
5.2 Resultados do ensaio principal	35
5.2.1 Perfil dos pacientes	35
5.2.2 Avaliação imuno dermatológica após a aplicação dos testes de contato	37
5.2.3 Quantificação e avaliação da IgE total	38
5.2.4 Quantificação e avaliação da Interleucina-4	42
5.2.5 Quantificação e avaliação de eotaxina	47
5.2.6 Quantificação e avaliação de Fator de necrose tumoral (TNF)	50
5.2.7 Quantificação e avaliação da expressão de COX-1 e COX-2	54
5.2.8 Resultados da avaliação da degranulação de eosinófilos	64
5.3 Integração de resultados	65
6. CONCLUSÃO, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
8. REFERÊNCIAS	69
9. ANEXOS	78

9.1 Anexo I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE	78
9.2 Anexo II- Característica dos pacientes-voluntários do estudo clínico principal (tópico 5.2)	81
9.3 Anexo III- Registro fotográfico dos pacientes voluntários	82
9.4 Anexo IV- Avaliação de Eosinófilos	88
9.5 Anexo V- Resultados completos	90

1. INTRODUÇÃO

O látex de borracha natural (**LBN**), obtido a partir da *Hevea brasiliensis*, é uma suspensão coloidal em meio aquoso, composta por aproximadamente 33% (m/m) do *cis*-1,4-polisopreno (**Figura 1**), polímero responsável pelas características físicas elastoméricas dos artigos de látex, 5-6% (m/m) de proteína, carboidratos e sais minerais. (BLACKLEY, 1997b).

Figura 1- Cis-1,4-poliisopreno



Após a coleta, o LBN apresenta um pH entre 6,5 e 7,0, tornando-se vulnerável à desestabilização química. Isso ocorre porque as cargas negativas presentes na superfície das partículas de borracha, que mantêm sua estabilidade por repulsão elétrica, são suscetíveis a reações com ácidos, os quais podem ser decorrentes da degradação microbiana ou de fontes externas. Na ausência de agentes estabilizantes e preservantes, como a amônia, amplamente empregada atualmente, ocorre o colapso das partículas, resultando na coagulação do látex. (BLACKLEY, 1997b).

A partir da coagulação do LBN, é obtida a borracha natural (**BN**) que possui propriedades únicas em relação aos polímeros naturais e sintéticos, o que possibilita a criação de incontáveis artefatos e aplicação em diversos setores da sociedade (DAVIES, 1986). O LBN também é processado na sua forma coloidal por meio da concentração da borracha (*cis*-1,4-poliisopreno) por centrifugação atingindo um teor de 60% (v/v) para a obtenção de produtos de imersão como balões, preservativos, cateteres, luvas etc. (BLACKLEY, 1997b; YIP & CACIOLI, 2002).

O processo de imersão, também conhecido como *dipping*, consiste em mergulhar um molde com o formato do artefato final em látex de borracha natural (LBN) contendo o agente vulcanizante. Antes disso, o molde é previamente imerso em uma solução coagulante à base de sais de cálcio (como nitrato ou cloreto de cálcio), que deposita sobre sua superfície uma fina camada do sal. Essa camada desestabiliza o coloide, promovendo a formação de uma película de borracha, a qual é posteriormente submetida à estufa para a vulcanização e secagem do artefato. (BLACKLEY, 1997b).

O LBN tem ampla aplicação industrial e doméstica devido às suas propriedades elásticas, impermeáveis e de alta resistência mecânica (OWNBY, 2002). Seu uso pela população em geral é diversificado, abrangendo desde artigos de uso cotidiano, como balões, elásticos e calçados, até produtos médicos e odontológicos como luvas, preservativos e dispositivos cirúrgicos (ANDRADE et al., 2021; OWNBY, 2002).

Na área da saúde, o LBN é utilizado para confecção de artigos cirúrgicos como cateteres, torniquetes e adesivos, além das luvas descartáveis e camisinhas, itens fundamentais na prevenção de infecções tanto em contextos hospitalares quanto em usos pela população (ANDRADE et al., 2021). Historicamente, as luvas produzidas de tecidos animais foram empregadas desde 1813 como uma forma eficaz de proteção individual evitando contaminações cruzadas entre pacientes e profissionais de saúde (RANDERS-PEHRSON, 1960).

Apesar de seu uso inicial, as luvas confeccionadas a partir de tecidos animais apresentavam eficácia limitada na barreira contra microrganismos, baixa resistência mecânica e elevada permeabilidade a fluidos biológicos (GRAVES; TWOMEY, 2002).

A introdução das luvas cirúrgicas de borracha, em 1890, no Hospital John Hopkins, representou um marco histórico na medicina, pois passou a garantir a proteção não apenas à equipe cirúrgica, mas também aos pacientes (MILLER, 2013). As luvas de LBN apresentaram vantagens significativas em relação aos materiais de origem animal, como alta elasticidade, impermeabilidade, conforto, boa adaptação anatômica às mãos e a possibilidade de produção em larga escala (GRAVES; TWOMEY, 2002).

O domínio do látex de borracha natural consolidou a manufatura de itens como luvas de borracha natural, de grande interesse e aplicabilidade devido às suas propriedades elásticas e resistência mecânica (OWNBY, 2002).

A hipersensibilidade é definida como uma resposta imunológica exacerbada e prejudicial que ocorre quando o sistema imune reage de forma inadequada a um antígeno, resultando em inflamação e possível dano tecidual. Segundo a classificação proposta por Gell e Coombs, a hipersensibilidade pode ser dividida em quatro tipos principais de mecanismos imunológicos: tipo I, tipo II e tipo III, mediados por anticorpos, e tipo IV, mediado por linfócitos T (GELL; COOMBS, 1963; PICHLER, 2019).

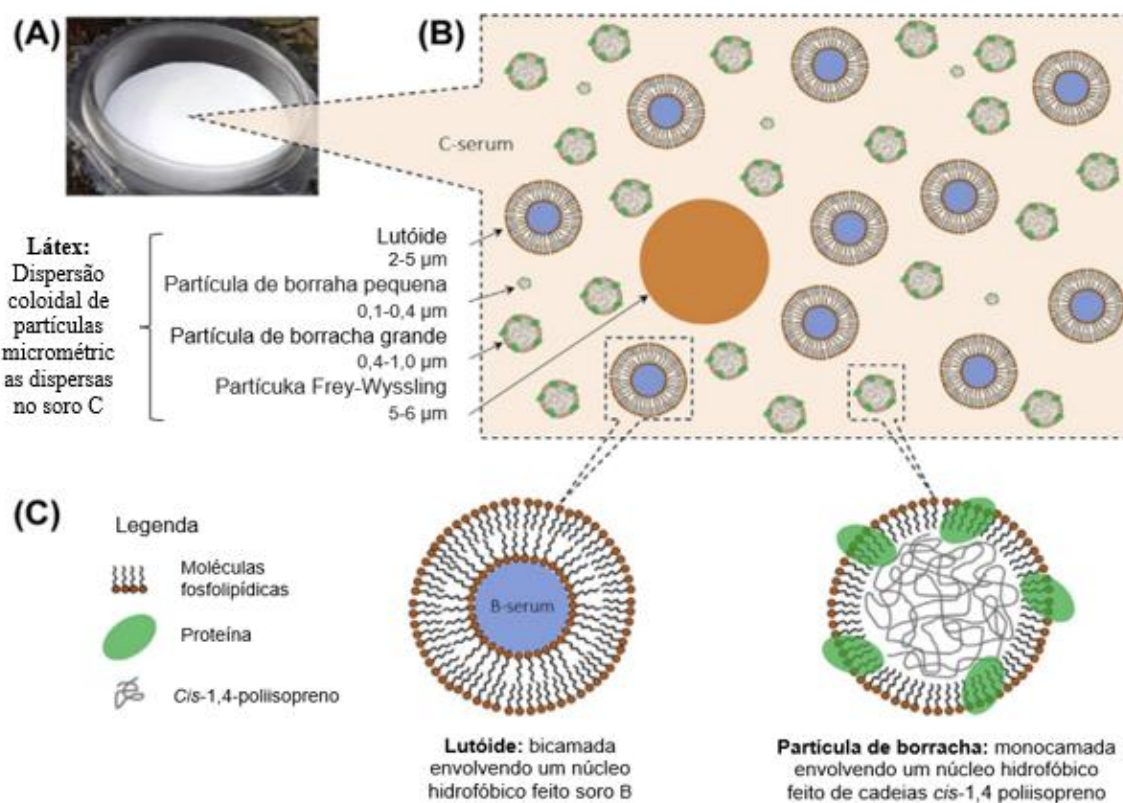
Destes mecanismos, a hipersensibilidade ao látex de borracha natural pode se manifestar tanto de forma imediata (tipo I), mediada por IgE e associada a manifestações como urticária, rinite, conjuntivite e anafilaxia, quanto de forma tardia (tipo IV) mediada por células T e

relacionada principalmente a dermatite de contato (GAWCHIK, 2011; NGUYEN; KOHLI; BYERS, 2023).

A alergia ao látex ocorre quando há contato direto das proteínas com a pele ou mucosa causando, na sua forma mais branda, reações locais como irritação, vermelhidão, urticária e coceira podendo progredir para reações mais graves e, mesmo, potencialmente fatais. (NUCERA et al., 2020).

O LBN é composto por cerca de 1-2% de proteínas, sendo algumas delas essenciais para suas propriedades físico-mecânicas, como elasticidade, resistência e formação de redes poliméricas que conferem estabilidade ao material (CORNISH; BACKHAUS, 2003). Entretanto, somente parte das proteínas presentes são responsáveis pelas reações alérgicas e estão distribuídas desigualmente nas frações do látex.

Figura 2- Látex de borracha natural em diferentes escalas. A) LBN na caneca na escala macro. B) Visão dos componentes do LBN: partícula de borracha, lutóides e partículas de Frey-Wyssling. C) Visão detalhada da composição dos componentes majoritários: partícula de borracha e lutóides. Fonte: Adaptada de BOTTIER. 2020.



Nas partículas de borracha, as proteínas estão na superfície junto a uma camada fosfolípídica, empacotando o polímero cis-1,4-poliiisopreno no seu interior, como mostra a

Figura 2. As proteínas também ocorrem no soro citoplasmático, ou soro C (meio aquoso), e nos lutóides, partículas de maior dimensão compostas pelo soro B e por uma bicamada fosfolipídica na superfície (BOTTIER, 2020; YEANG et al., 2002). O Comitê Internacional de Nomenclatura de Alérgenos da União Internacional de Sociedades Imunológicas, IUIS (da sigla em inglês, *Internacional Union of Immunological Societies*) (UPTON; SMITH; JONES, 2020) identifica e caracteriza 15 alérgenos do látex denominados Hev b1 a Hev b15 como apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1- Nome, caracterização e função das proteínas alérgenas.

Alérgeno	Nome bioquímico	Função	Rota de exposição ao alérgeno
Hev b1	Fator de Alongamento da Borracha	Síntese de borracha	Contato
Hev b2	β -1,3 glucanase	Proteína relacionada à defesa	Contato
Hev b3	Proteínas das Pequenas Partículas de Borracha (SRPP)	Síntese de borracha	Contato
Hev b4	Homólogo de Lecitinase	Componente da micro-hélice	Contato
Hev b5	Proteína Ácida do Látex	Proteína estrutural	Contato
Hev b6	Hevein Precursor	Lecitina, coagulação do látex	Contato
Hev b7	Patatina <i>like</i>	Proteína relacionada à defesa	Contato
Hev b8	Profilina	Ligação da actina citoesquelética	Contato
Hev b9	Enolase	Enzima glicolítica	Contato
Hev b10	Superóxido dismutase	Enzima relacionada a destruição/ eliminação de radical	Contato
Hev b11	Quitinase da classe 1	Proteína relacionada à defesa	Contato
Hev b12	Proteína de Transferência de Lipídeos de Látex	Proteína relacionada à defesa	Contato
Hev b13	Estearase	Proteína relacionada à defesa	Contato
Hev b14	Heveamina	Proteína relacionada à defesa	Contato
Hev b15	Inibidor de Serina Protease	Proteína relacionada à defesa	Contato

Fonte: Comitê Internacional de Nomenclatura de Alérgenos da União Internacional das Sociedade Imunológicas- IUIS e NUCERA et al., 2020.

Assim, este trabalho tem como objetivo de propor um novo material, um látex de borracha natural tratado com tanino vegetal.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal do presente trabalho de mestrado é determinar se artigos produzidos com látex de borracha natural tratado com tanino vegetal provocam reações alérgicas.

2.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos do estudo são:

- Avaliar, de forma preliminar, a segurança associada ao biomaterial em estudo;
- Verificar a alergenicidade do LBN, tratado com tanino vegetal, por meio de um estudo clínico de *patch test* em grupos de voluntários alérgicos e não alérgicos ao látex no Hospital Universitário de Brasília (HUB);
- Avaliar a presença de sinais imuno dermatológicos na área de contato do látex com a pele; e
- Avaliar parâmetros sorológicos indicativos de alergia, incluindo a quantificação de Imunoglobulina E (IgE) total, análise de citocinas, expressão de ciclo oxigenase (COX), bem como a desgranulação de eosinófilos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Incidência

O primeiro relato clínico descritivo de alergia por hipersensibilidade imediata ao LBN surge em 1927 na Alemanha durante um procedimento dentário (BUENO; SOL, 2007; STERN, 1927). Apesar de que não tenham sido realizados testes comprobatórios para o diagnóstico de alergia, a descrição do caso é muito sugestiva.

Nas décadas de 80 e 90, após o estabelecimento das medidas de proteção universal e da utilização de artigos de LBN para a profilaxia de contágio dos vírus de doenças como hepatites e imunodeficiência humana, ocorre um aumento significativo de número de relatos de reações alérgicas leves e graves ao látex (ALLMERS, 2019; NUCERA et al., 2020). Atualmente, a alergia ao látex é reconhecida como um problema internacional de saúde, em que menos de 1% da população mundial apresenta algum tipo de sensibilização ao LBN (TURJANMAA et al., 1996). Entretanto, essa incidência muda de patamar quando são avaliados os principais grupos de riscos:

- Indivíduos expostos frequentemente ao látex;
- Indivíduos que realizaram múltiplas cirurgias, principalmente quando criança;
- Indivíduos que possuem a espinha bífida e
- Indivíduos que possuem histórico de alergia alimentar relacionada com a síndrome látex-fruta.

Esses grupos possuem uma incidência de até 72% de casos (KONZ et al., 1995; LISS; SUSSMAN, 1999; VALLS et al., 2004). Na **Tabela 2**, estão apresentados estudos realizados em diferentes países verificando a prevalência da alergia ao látex em grupos específicos.

Tabela 2- Estudos de alergia a látex de borracha natural em grupos específicos.

Grupo de estudo (população)	Quantidade de pessoas (contando com as evasões)	Prevalência (%)	País	Referência
Estudantes da área de saúde	619	4%	Itália	(LAMBERTI et al., 2015)
Estudantes de odontologia	617	5%	Tailândia	(VANGVEERAVONG; SIRIKUL; DAENG SUWAN, 2011)
Profissionais de saúde	4.528	3,3%	Tailândia	(BOONCHAI et al., 2014)
Profissionais de saúde	1.115	4,2%	Turquia	(KOSE et al., 2014)
Profissionais de saúde	178	9,8%	Países baixos	(DE GROOT et al., 2013)
Profissionais de saúde	337	5,9%	África do sul	(PHASWANA; NAIDOO, 2013)
Profissionais de saúde	144	8,3%	África do sul	(RISENGA et al., 2013)
Enfermeiras	8.485	8,8%	China	(LIU et al., 2013)
Enfermeiras	899	18%	Tailândia	(SUPAPVANICH; POVEY; DE VOCHT, 2013).
Crianças com doenças alérgicas	400	4%	Egito	(EL-SAYED et al., 2014)
Espinha bífida	35	46%	Singapura	(CHUA; MOHAMED; VAN BEVER, 2013)
Espinha bífida	96	47,9%	Alemanha	(CREMER; MENNICKEN, 2011)
Espinha bífida	88	16%	Turquia	(OZKAYA et al., 2010)
Espinha bífida	96	1%	Turquia	(BOZKURT et al., 2010)

Além disso, indivíduos sensibilizados ao látex podem apresentar reatividade cruzada, desenvolvendo reações alérgicas a determinadas frutas que contêm proteínas estruturalmente semelhantes aos alérgenos do látex, condição conhecida como síndrome látex-fruta (GROMEK et al., 2024). De acordo com Gromek et al (2024), as frutas alergênicas mais prevalentes são a banana, abacate, kiwi e mamão.

3.2 Tratamentos de inativação e retirada de alergênicos de artigos de LBN

Compreendendo a relação direta entre as proteínas do látex e as reações de hipersensibilidade, diversas estratégias têm sido investigadas para reduzir ou eliminar o potencial alergênico desse material. Essas abordagens podem ser divididas em físicas, químicas e enzimáticas, e são frequentemente combinadas para maximizar a eficiência.

Os processos físicos, como a centrifugação repetida, visam remover fisicamente as proteínas solúveis, presentes majoritariamente no soro aquoso. A dupla centrifugação é uma técnica comum, na qual o látex é diluído e recentrifugado, podendo remover mais de 60% das

proteínas solúveis (PERELLA; GASPARI, 2002). De modo similar, o *creaming* (concentração por gravidade com agentes espessantes) também se mostra eficaz (PERRELLA; GASPARI, 2002; YIP; CACIOLI, 2002). Entretanto, tais métodos são menos eficazes na remoção de proteínas intimamente ligadas à superfície das partículas de borracha.

Os processos químicos empregam reagentes para modificar ou extrair as proteínas. A lixiviação (*leaching*) em água quente é uma etapa quase universal na fabricação de luvas, eficaz na remoção de componentes hidrofílicos da superfície do produto (PERRELLA; GASPARI, 2002; NAWAMAWAT; SAKDAPIPANICH; HO, 2010). A cloração oxida e degrada proteínas superficiais pela aplicação de hipoclorito, reduzindo a alergenicidade e melhorando a facilidade de vestir a luva, mas pode comprometer a integridade do filme e sua resistência a tração a longo prazo (PERRELLA; GASPARI, 2002; SEN et al., 2001). Outra abordagem química potente é o uso de surfactantes, como SDS (dodecil sulfato de sódio) ou sistemas alcalinos para saponificar e solubilizar as proteínas, promovendo sua remoção durante a lavagem. Embora esta seja uma das abordagens mais eficazes para eliminar proteínas, ela frequentemente tem como consequência a diminuição das propriedades mecânicas do material, em especial uma redução expressiva na *green strenght* (resistência antes da vulcanização), impactando adversamente a performance estrutural do látex tratado (NAWAMAWAT; SAKDAPIPANICH; HO, 2010).

Por fim, os processos enzimáticos, considerados tecnologias verdes, utilizam proteases para hidrolisar as ligações peptídicas, fragmentando as proteínas naturais em peptídeos menores. Essas fragmentações destroem os epítomos conformacionais necessários para o reconhecimento pelo sistema imunológico, reduzindo drasticamente o potencial alergênico (PERRELLA; GASPARI, 2002). Estudos mais recentes corroboram que a desproteínização enzimática, quando otimizada, consegue alcançar níveis extremamente baixos de proteínas residuais, pois possui ação altamente seletiva (JUNOI; CHISTI; HANSUPALAKA, 2014). No entanto, a remoção completa dessas proteínas pode afetar a rede de reticulação e a densidade de emaranhamento do polímero, levando a uma diminuição das propriedades mecânicas finais do filme vulcanizado, como a resistência à tração e ao rasgo (WANG et al., 2024).

3.3 Látex e tanino vegetal

Os taninos, derivados do metabolismo secundário de plantas, constituem um grupo de polifenóis que possuem características complexantes por meio de grupos reativos de hidroxilas que formam complexos com proteínas por ligações de hidrogênio (NCUBE; VAN STADEN,

2015; SANCHES SILVA et al., 2020). Esta reação de complexação é amplamente utilizada na indústria de curtume do couro, em que as proteínas do colágeno são complexadas por taninos para evitar a putrefação da pele animal e torná-la mais resistente mecanicamente (PINTO et al., 2013; SCHRÖPFER; MEYER, 2016).

Os taninos podem ser classificados em duas principais categorias: hidrolisáveis e condensados. Os taninos hidrolisáveis possuem ligações éster hidrolisáveis através da estrutura central da molécula (açúcar), enquanto os condensados são formados pela condensação oxidativa de flavonóides (NACZK; SHAHIDI, 2006; SANCHES SILVA et al., 2020; ZAPROMETOV, 1988).

Considerando as reações características complexantes do tanino, Pastore Junior (2017) propôs a tese que o tanino vegetal em solução com o LBN inativa as proteínas alérgicas do látex e o protege da degradação bacteriana. Deste modo, o objetivo desta pesquisa é verificar de maneira experimental se a tese é verdadeira no que concerne à inativação das proteínas alergênicas do látex (PASTORE et al., 2017)

3.4 Interação tanino-proteína

Os taninos condensados podem formar complexos com proteínas, que podem ser reversíveis ou irreversíveis. Os complexos reversíveis se formam por meio de ligação de hidrogênio e interações hidrofóbicas, enquanto as irreversíveis ocorrem em condições oxidativas, por meio de ligações covalentes (ZUANAZZI, 2000).

As ligações de hidrogênio provavelmente surgem entre as hidroxilas fenólicas dos taninos e as funções carbonílicas das ligações peptídicas das proteínas. As interações hidrofóbicas, por sua vez, ocorrem entre os anéis aromáticos dos taninos e as cadeias laterais alifáticas ou aromáticas dos aminoácidos das proteínas (LUCK ET AL., 1994). A solubilidade dos complexos reversíveis, que podem ser solúveis ou insolúveis, dependem da proporção de taninos e proteínas, do pH e da força iônica do meio. Segundo Zuanazzi (2000), a capacidade dos taninos em formar complexos com proteínas é influenciada por vários fatores como:

- **Peso molecular:** proteínas com maior peso molecular tendem a se associar mais fortemente com taninos (FRUTOS et al., 2004);
- **Estrutura das proteínas:** proteínas com estruturas mais abertas e flexíveis apresentam maior afinidade com taninos, enquanto proteínas globulares, por terem uma estrutura mais compacta, apresentam menor afinidade (FRUTOS et al., 2004);

- Ponto isoelétrico: a afinidade das proteínas pelos taninos aumenta no ponto isoelétrico da proteína (SILANIKOVE et al., 2001; FRUTOS et al., 2004);
- Conteúdo de prolina: proteínas ricas em prolina, como a zeínas do milho e kafirina do sorgo, são lineares, o que aumenta a superfície de contato dos polipeptídeos e favorece a interação com os taninos (COELHO, 2007).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo sobre a alergenicidade do látex de borracha natural tratado com tanino vegetal insere-se em um contexto sistemático de avaliação da segurança biológica de materiais, cuja metodologia clássica prevê a realização de ensaios pré-clínicos em animais antes da validação química e clínica em humanos. No entanto, considerando a ampla literatura disponível sobre testes dermatológicos empregados na análise da alergenicidade do látex em estudos clínicos, bem como a consolidação de metodologias reconhecidas e validadas em parceria com o Instituto Allergisa, o projeto foi direcionado diretamente para a etapa de ensaio clínico, prescindindo, neste caso, da fase prévia de experimentação animal. Essa decisão encontra respaldo nas diretrizes contemporâneas da ciência translacional, que promovem a integração entre abordagens químicas, toxicológicas e clínicas, favorecendo um diálogo transversal entre a pesquisa básica e a aplicação regulatória. Ademais, tal estratégia antecipa a conformidade com a Lei nº 15.183/2025, de julho de 2025, que dispõe sobre a redução progressiva do uso de animais em atividades de pesquisa e desenvolvimento científico no Brasil, reafirmando o compromisso ético e inovador da investigação com o emprego de métodos alternativos validados e sustentáveis.

4.1 Coleta do látex

O látex de borracha natural foi coletado no seringal da Fazenda Seringal Maíra-Agropecuária Terra Fértil localizada na Cidade Ocidental, Goiás (**Figura 3**). Para a sua conservação, o látex foi tratado de duas maneiras: a convencional, a partir da adição de hidróxido de amônia (solução aquosa a 28% m/m) a 3,2% (v/v) da marca CRQ Produtos Químicos, e a proposta pelo grupo de pesquisa LATEQ, baseado em tanino vegetal.

Figura 3- Seringal da Fazenda Maíra-Agropecuária, Cidade Ocidental-GO



Fonte: Autora

Para a obtenção do látex tratado com tanino foram utilizados dois componentes: o primeiro, composto por uma solução de tanino vegetal, previamente diluída a 25% (m/v) (sólido em pó, marca Weibull TANAC), uma solução aquosa de ácido bórico a 5% (m/v) (sólido, marca Quiroborax) e uma solução aquosa de hidróxido de potássio (lentilhas, com 99% de pureza, marca NutriKOH) a 6% (v/v) (2 M). O segundo componente, é adicionado após homogeneização e um período de repouso de cerca de 2 horas, e contém lauril éter sulfato de sódio (LESS) (solução aquosa, marca BORHIO) a 25% (v/v) e uma solução aquosa de hidróxido de potássio 6% (v/v) (2 M).

4.2 Produção de filmes de látex de borracha natural

Após os tratamentos, os dois tipos de látex, com amônia e tanino foram concentrados pela técnica de centrifugação na empresa Látex Jasmim, especializada no beneficiamento de LBN, localizada na cidade de Ipiguá – SP. Esse processo aumentou o Teor de Sólidos Totais (TSC), que é uma medida representativa do conteúdo de borracha no látex, de 30-40% para 60%.

Para a produção de filmes, é necessário que os látex sejam previamente vulcanizados. A pré-vulcanização envolve a mistura inicial dos agentes vulcanizantes, composta por enxofre e ativadores de vulcanização (1% m/m de Vulkatarg MC, marca Target Especialidades Químicas), realizada sob agitação contínua e à temperatura de 60°C, durante 6 horas. Esse

estágio é essencial para iniciar a reticulação das cadeias poliméricas da borracha natural, mantendo o látex em estado líquido. Além disso, o processo evita flutuações significativas de temperatura e a adição abrupta de grandes quantidades de aditivos. Após a pré-vulcanização, a carga complementar de componentes vulcanizantes (2% m/m de Vulkatarg MC, marca Target Especialidades Químicas) foi incorporada até alcançar uma mistura completamente homogênea, à temperatura ambiente. Também foram incorporados: agente antioxidante (4% m/m de Vulkasperse SK, marca Target Especialidades Químicas), antiespumante (0,5% m/m Antifoam W50, marca Target Especialidades Químicas) e emulsão composta por uma mistura de ceras, utilizada para conferir maciez ao toque do artefato (3% de Vulkasoft W marca Target Especialidades Químicas).

Os moldes são então, mergulhados em uma solução coagulante que contém 30% (m/v) cloreto de cálcio e 10% (m/v) carbonato de cálcio, substâncias que promovem a coagulação do látex sobre a superfície do molde e facilitam o processo de desmoldagem. Essa etapa resulta na formação de uma película que desestabiliza o material em contato com o molde. Em seguida, os moldes recobertos por essa camada são imersos no látex pré-vulcanizado.

Finalmente, os moldes revestidos com o látex coagulado são colocados em uma estufa a 100°C por 25 minutos, onde ocorre a consolidação da reticulação das cadeias poliméricas e a remoção da água residual, resultando em um filme de borracha natural homogêneo e coeso.

4.3 Ensaios biológicos preliminares

Para avaliar a possível indução de hipersensibilidade ao LBN, amostras de filmes de LBN tratado com tanino vegetal foram utilizados em testes do tipo *patch* em um estudo preliminar com 42 voluntários saudáveis que declararam não possuir alergia ao látex. Dos 42 participantes incluídos no estudo 37 eram mulheres e 5 eram homens, com idades variando de 18 a 63 anos, mas somente 35 completaram o estudo. Os testes foram realizados no Instituto de Pesquisa Científica Allergisa de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque, as solicitações regulatórias aplicáveis, incluindo a Resolução CNS N° 466/12, e de acordo com as Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas e ICH E6: Boas Práticas Clínicas).

Nos estudos Allergisa 1 e Allergisa 2 foram avaliados, o potencial de irritação primária, acumulada e sensibilização cutânea e o potencial de fotoalergia e fototoxicidade em condições controladas e maximizadas respectivamente.

O LBN tratado com tanino vegetal e o controle (látex tratado com amônia) foram aplicados no dorso (área escapular) direito ou esquerdo dos participantes das pesquisas. Os dois estudos foram divididos em três partes:

- Período de Indução: As aplicações ocorreram durante 3 semanas consecutivas. Transcorrido um período de 48h, ou 72h (aos fins de semana), após a sua aplicação, o produto foi removido por técnicos treinados e foi realizada a avaliação do local para verificação de possíveis sinais clínicos;
- Período de Descanso: Após a indução seguiu-se um período de, no mínimo, 10 dias, no qual nenhum produto foi aplicado no dorso dos participantes e
- Período de Desafio (*Challenge Test*): Em seguida, iniciou-se o período de desafio: uma única aplicação do produto foi realizada, seguida de leituras após 48h e 72h de sua fixação no dorso dos participantes.

Foram realizadas avaliações clínicas dermatológicas no início e no final dos estudos e os participantes foram acompanhados por médico dermatologista durante todo o decorrer das pesquisas. As avaliações (leituras) foram realizadas imediatamente e, aproximadamente, 24 horas (leitura 72h) após a retirada do produto.

Durante o estudo, as regiões de aplicação do produto e do controle foram avaliadas e classificadas de acordo com a escala preconizada (**Tabela 3**) pelo Grupo Internacional de Pesquisa de Dermatite de Contato - ICDRG (FISHER, 1995).

Tabela 3- Escala do Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato - ICDRG

Reação	Resultado
0- Ausente	Negativo (-)
1- Eritema Leve	Duvidoso (?)
2- Eritema Nítido	Positivo (+)
3- Eritema + Edema + Pápulas	Positivo (++)
4- Eritema+ Edema+ Pápulas+ Vesícula	Positivo (+++)

4.4 Ensaio biológico principal

O estudo se baseia em uma pesquisa clínica experimental realizada em duas etapas. A primeira, realizada no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) sob orientação e acompanhamento do Dr. Ciro Martins Gomes. Nesta etapa foram aplicados questionários e o *patch test* (teste de contato ou epicutâneo) (KLIGMAN; WOODING, 1967) com o látex de borracha natural tratado com tanino em comparação com o mesmo látex, só que tratado da maneira convencional, utilizando-se amônia.

A captação de voluntários ocorreu prioritariamente no Ambulatório de Dermatologia do HUB devido à reconhecida alta incidência de pacientes com alergia ao látex. Em conjunto, foi realizada uma ampla divulgação da pesquisa por meio de folhetos (**Figura 4**), redes sociais, e-mails e em clínicas particulares de alergia, com o objetivo de expandir a captação de voluntários.

Figura 4- Panfleto de captação de voluntários.

CONHECE ALGUÉM COM ALERGIA AO LÁTEX DE BORRACHA NATURAL?

VENHA CONHECER E PARTICIPAR DESSA PESQUISA!

Somos um grupo de pesquisa da UnB testando um novo material de látex tratado com tanino vegetal para solucionar este problema.

Venha participar, sua contribuição é importante!

Objetivo: Testar se o látex tratado com tanino vegetal causa alergia.

Quem pode participar? Pessoas com ou sem alergia ao látex.

Quer participar? Acesse o QR CODE ao lado ou mande um zap para: (61) 98327-0974 (Nathália)

COMO ACONTECERÃO OS TESTES?

Aplicação de testes de contato (adesivo com o material) no dorso do braço e coleta de sangue.
Onde: Hospital Universitário de Brasília (HUB)

1 Registro fotográfico, aplicação dos testes e coleta de sangue. → 48h

2 Registro fotográfico, coleta de sangue e retirada do teste.

7 dias → **3** Aplicação do teste controle e registro fotográfico. → 48h

4 Registro fotográfico e retirada do teste

Essa pesquisa ocorre como um projeto de Mestrado do PPGQ do IQ em conjunto com a FM e HUB. Possui aprovação no CEP/FM, nº CAAE: 68060823.7.0000.5558

Fonte: Autora.

Os voluntários interessados em participar da pesquisa preencheram um formulário online, disponibilizado por meio da plataforma Google Forms, ou responderam a um questionário presencialmente. Esses instrumentos foram utilizados para avaliar a elegibilidade dos participantes com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos nos tópicos a seguir.

Para ser incluído no painel de testagem, o indivíduo atendeu aos seguintes critérios:

- Ser homem ou mulher, voluntário, maior de 18 anos e menor de 60 anos;
- Possuir alergia ao látex de borracha natural por comprovação clínica ou de exame específico ao látex para o grupo de teste;
- Não possuir alergia ao látex de borracha natural (para o grupo de controle);
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP (Anexo 1);
- Ter capacidade de compreender e seguir os procedimentos do estudo;
- Não possuir nenhuma doença que pudesse afetar a resposta imunológica ao teste, tais como diabetes, câncer, imunodeficiências, autoimunidades, infecções de pele, doenças gripais, e outras infecções sistêmicas;

- Pacientes que não tivessem feito uso de bebidas alcoólicas pelo menos três dias antes da aplicação do teste;
- Pacientes que não estivessem em uso, a pelo menos 10 dias anteriores ao teste, dos seguintes medicamentos: antibióticos, antialérgicos, anti-histamínicos, anti-leucotrienos, antigripais, analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos, e
- Pacientes que não tivessem recebido qualquer vacina, pelo menos 1 mês antes da realização do teste.

Não puderam participar do estudo, indivíduos que apresentavam uma ou mais das seguintes condições:

- Ter histórico de reação alérgica grave ao látex para o grupo teste e não ter histórico de alergia para o grupo controle;
- Ter histórico de anafilaxia, urticária ou angioedema;
- Ter histórico de espinha bífida quando criança;
- Ter histórico de múltiplas cirurgias quando criança;
- Ter participado em outro estudo clínico similar em período inferior a um ano (a menos que fosse justificado como benéfico pelo investigador);
- Ter realizado procedimentos com microagulhamento na região dorsal dos braços há menos de 1 mês;
- Ter realizado procedimentos estéticos há menos de 1 mês;
- Estar com qualquer infecção sistêmica ou de pele;
- Estar em uso de medicamentos de utilização contínua, ou de antibióticos, antialérgicos, anti-histamínicos, anti-leucotrienos, antigripais, analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos, há menos de 10 dias antes do teste;
- Ser portador de qualquer doença que afete a resposta imunológica;
- Pacientes que estejam realizando esquema vacinal durante o período do teste;
- Ser gestante e
- Ser imunossuprimido.

Após a seleção dos voluntários, eles foram classificados por sexo e idade para formar dois blocos homogêneos e similares: grupo de controle e grupo de intervenção. O grupo de controle foi composto por indivíduos sem alergia ao látex, enquanto o grupo de intervenção incluiu participantes diagnosticados com alergia ao látex.

Na segunda etapa, foi coletado sangue para obtenção de soro e avaliação da ativação de eosinófilos. O sangue foi coletado no HUB e o processamento e análises foram realizados no Laboratório de Imunologia Celular da Faculdade de Medicina, Campus Darcy Ribeiro, sob responsabilidade da Dra. Tatiana Karla dos Santos Borges, coorientadora da presente dissertação de mestrado. A seguir está representado o fluxograma da metodologia utilizada (Figura 5).

Figura 5- Fluxograma da metodologia adotada no estudo.



Fonte: Autora.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília sob o número CAAE 68060823.7.0000.5558 e número de parecer: 6.207.871.

4.4.1 Cegamento do estudo e produção dos testes de contato

O LBN tratado com amônia e o tratado com tanino vegetal apresentam colorações distintas: enquanto o LBN tratado com tanino possui uma tonalidade marrom, semelhante à de cascas de árvores, o LBN tratado com amônia apresenta coloração branca. Para este estudo, foi adicionado um corante vermelho ao LBN tratado com amônia, a fim de igualar suas cores, como ilustrado na **Figura 6**.

Figura 6- Látex tratado com tanino vegetal, à esquerda e látex tratado com amônia tingido, à direita



Fonte: Autora

A partir desses materiais, foram confeccionados filmes no formato de luvas com cores semelhantes, conforme demonstrado na **Figura 7**, e cortados em forma circular com diâmetro de 1 cm, utilizando perfurador.

Figura 7- Filme tingido com corante vermelho à direita e filme tratado com tanino à esquerda junto ao perfurador utilizado para o recorte do filme.



Fonte: Autora.

4.4.2 Aplicação do teste de contato e coleta de sangue

Os locais de aplicação dos testes escolhidos foram os dorsos dos antebraços dos voluntários, devidamente limpos com álcool 70% antes da aplicação, protegidos e removidos após 48 horas de contato com a pele. A coleta de sangue ocorreu junto à aplicação e remoção do *patch*.

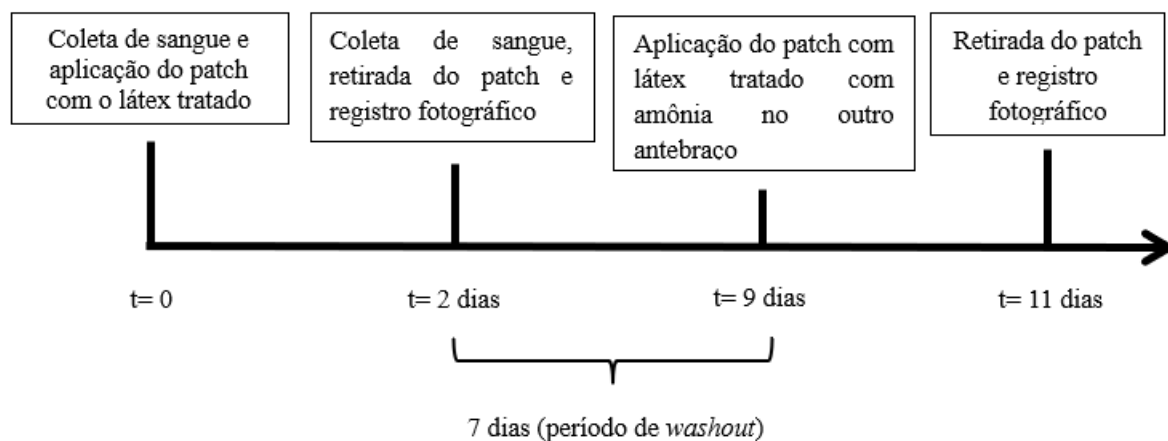
Foram aplicados em cada voluntários de cada grupo um *patch* com o látex na forma líquida, cerca de 5µL, e um *patch* na forma de filme tratado com tanino vegetal com distância de cerca de 1 cm entre eles. Após 48 horas, o *patch* foi retirado, a área foi fotografada e o local de contato do látex com a pele foi avaliado em relação à presença de sinais de alergia, tais como vermelhidão, edema, erupção e prurido. Depois de uma semana estes mesmos voluntários foram submetidos à aplicação do patch com o látex tratado com amônia no outro antebraço conforme o esquema a seguir (**Figura 8**). A avaliação imuno dermatológica foi novamente realizada pela pesquisadora deste estudo logo após a retirada do patch.

A coleta de sangue foi feita por um profissional de saúde antes da aplicação do *patch* e após 48 horas no mesmo braço de aplicação do teste. Para tal, foi utilizada a venipunção por sistema fechado à vácuo para obtenção de 10 mL de sangue total heparinizado.

A **Figura 8** apresenta o esquema do ensaio clínico dos grupos de estudo. O grupo de controle (n= 15) foi submetido apenas à aplicação de *patch test* com o látex tratado com tanino vegetal, correspondente até metade do ensaio clínico apresentado, uma vez que se tratam de indivíduos declarados sem alergia ao látex. Já o grupo de intervenção (n=9) recebeu a aplicação

dos dois tipos de látex, contudo, devido à indisponibilidade de horário dos voluntários em tempo hábil, apenas 4 participantes completaram todas as etapas do estudo.

Figura 8- Esquema do ensaio clínico



4.4.3 Processamento do sangue para análises sorológicas

O sangue heparinizado foi prontamente enviado para o Laboratório de Imunologia Celular da Faculdade de Medicina/UnB após cada coleta. No laboratório, o sangue foi processado para obtenção de plasma destinado à dosagem de IgE total, interleucina-4, eotaxina, TNF. Outra parte do sangue foi utilizada para avaliação intracelular da expressão de COX-1 e COX-2 obtenção de eosinófilos.

Para obtenção do plasma, 10 mL de sangue heparinizado foram centrifugados à 2000 rpm por período de 10 minutos. O plasma foi armazenado a -80°C até a realização dos experimentos de quantificação.

Para a avaliação do COX, o creme leucocitário foi separado do sangue total por centrifugação em gradiente de densidade, utilizando a solução de Percoll. O sangue foi cuidadosamente depositado sobre gradiente e centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos a 4°C. Após a centrifugação, a camada superficial contendo a "nuvem de células" foi cuidadosamente transferida para um novo tubo Falcon, lavada duas vezes com STF e submetida a nova centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos. O pellet celular obtido foi então recolhido e ressuspensão em meio de criopreservação para armazenamento em micro tubo de 2 mL a -80°C.

4.4.4 Avaliação da expressão de COX-1 e COX-2

A avaliação da expressão de ciclooxygenase-1 (COX-1) e ciclooxygenase-2 (COX-2) foi realizada em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs), isoladas por gradiente de densidade com Percoll.

As PBMCs de cada voluntário, segregadas por grupo experimental, foram contabilizadas e a concentração foi ajustada para 200.000 células/100 μ L de meio de cultura RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB). As células foram depositadas em placas de cultura de 96 poços.

Para a fixação celular utilizou-se paraformaldeído a 1% por um período de 20 minutos, seguido de lavagem com solução STF contendo 2% de BSA, com objetivo de bloquear sítios de ligações inespecíficos. Em seguida, a permeabilização das membranas celulares foi conduzida com uma solução de saponina a 0,2% por 15 minutos, permitindo o acesso dos anticorpos aos antígenos intracelulares.

Para a marcação antigênica, as células foram incubadas com o cocktail de anticorpos monoclonais anti-COX-1 conjugado com o FITC (clone A570) e anti-COX-2 conjugados com PE (clone A567) (Marca: Becton Dickinson and Company- BD), na diluição recomendada pelo fabricante. A incubação foi realizada por 30 minutos, sob refrigeração e proteção contra a luz. Após o período de incubação, as células foram lavadas com STF/BSA 2% para remoção do excesso de anticorpos não ligados e, posteriormente, ressuspensos em STF e transferidos para o tubo eppendorf para a análise no citômetro.

O sinal fluorescente foi adquirido no citômetro de fluxo FACSVerse (BD Bioscience) no Instituto de Biologia da UnB. Para cada ensaio, foram utilizadas controle positivo e controle isotópico. Foram adquiridos 5.000 eventos, ajustando o citômetro por tamanho e granulosidade, com threshold de 1000. Os dados foram tratados no programa Flowjo (BD) para obtenção das Médias de Intensidade de Fluorescência (MFI).

4.4.5 Quantificação de IgE Total e citocinas

A dosagem de IgE, eotaxina, IL-4 e TNF foi avaliada utilizando-se o kit comercial BD CBA Human Soluble Protein Flex Sets e as seguintes *beads*: IgE Flex Set Hu (558682), Eotaxin Flex Set Hu (558329), IL-4 Flex Set Hu (558272) e TNF Flex Set Hu (560112) todos da marca BD Bioscience.

As amostras de plasma foram diluídas a 1:4 em *Assay Diluent* para minimizar as interferências matriciais e melhorar a recuperação analítica. Um *pool* de padrões liofilizados de

cada analito foi reconstituído em 4 mL de *Assay Diluent* e submetido a diluições seriadas (1:2 a 1:256) para gerar uma curva padrão multiplexada com concentrações entre 10 a 2.500 pg/mL.

As *beads* de captura de cada analito foram combinadas em um tubo único para serem utilizadas no ensaio multiplex. A cada 50 µL de amostra de plasma foram adicionados 50 µL de plasma e 50 µL de reagente de detecção marcado com PE, e as placas foram deixadas à temperatura ambiente no escuro por 3 horas. Após este período, realizou-se a lavagem das placas a 200g por 5 minutos, utilizando reagente específico disponibilizado pelo kit. Em seguida, as *beads* foram ressuspensas em solução de lavagem e a reação *bead* de captura, do analito e reagente de detecção foi avaliada por citometria. O sinal fluorescente das *beads* foi obtido no citômetro de FACSVerse (BD Bioscience) ajustando as configurações pré estabelecidas para o sistema CBA: canal PE (reporter) e canais APC/APC-Cy7 (identificação das beads). Um *gate* foi inserido na maior concentração de eventos e nele, pelo menos 300 eventos foram adquiridos para cada população de *beads*. As concentrações das proteínas avaliadas foram obtidas a partir da curva padrão e os resultados foram apresentados como pg/dL.

4.4.6 Avaliação da desgranulação de eosinófilos

A avaliação do estado de ativação dos eosinófilos foi realizada conforme descrito previamente por Botan *et al.* (2017). Resumidamente, em uma lâmina de vidro com 8 sítios de escavações, previamente lavada com Extran e água destilada, foram depositados 40µL do sangue coletado. As lamínulas com o sangue foram mantidas em repouso por 45 minutos em câmara úmida, a fim de permitir a adesão dos leucócitos. Em seguida, a lâmina foi lavada com solução salina fosfatada (STF), pH 7.2, e depois fixadas em metanol por 1 minuto e coradas com giemsa à 10% por 10 minutos. Por microscopia ótica, 100 eosinófilos foram avaliados em relação aos seguintes parâmetros morfológicos: normalidade, presença de pseudópodes, liberação de grânulos, espraimento e grânulos livres. Os eosinófilos com os parâmetros acima foram tabulados como ativados e os resultados foram apresentados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados dos Ensaios preliminares

O estudo preliminar foi realizado no Instituto de Pesquisa Científica Allergisa, com o ensaio potencial de irritação primária, acumulada e sensibilização cutânea e o potencial de fotoalergia e foto toxicidade. Os voluntários desse estudo foram pessoas saudáveis que declararam não possuir alergia ao látex.

O estudo foi iniciado com 42 voluntários, mas somente 35 completaram o estudo. Nenhum dos 35 voluntários apresentaram sinais clínicos de reação inflamatória cutânea (eritema, edema, pápula e vesícula) sendo então classificados com o score 0.

Assim, o objeto de estudo recebeu o *claim* de que o produto é “dermatologicamente testado, não apresenta potencial irritante ou sensibilizante e não apresenta potencial foto tóxico e fotossensibilizante”, sendo considerado **seguro nas condições dos testes**.

5.2 Resultados do ensaio principal

5.2.1 Perfil dos pacientes

No total, foram recrutados 24 voluntários para o estudo, sendo 15 pertencentes ao grupo controle, composto por indivíduos sem alergia ao LBN, e 9 ao grupo de intervenção, formado por pessoas com alergia ao látex. Entre os participantes, 20 são mulheres e 4 são homens. No

grupo controle, dos 15 voluntários, 12 são mulheres e 3 são homens. Já no grupo de intervenção, 8 voluntários são do sexo feminino e 1 do sexo masculino. Na tabela a seguir (**Tabela 4**) estão apresentados a característica dos pacientes.

Tabela 4- Perfil dos pacientes do ensaio clínico principal.

	Mulheres	Homens	Idade média	Total
Pacientes com alergia	89% (8)	11% (1)	37 anos	9
Pacientes sem alergia	80% (12)	20% (3)	30 anos	15

O perfil dos voluntários recrutados neste estudo evidenciou uma predominância do sexo feminino (83%, n=20), com idade média de 37 anos entre os participantes com alergia ao látex. Esse resultado corrobora com pesquisas anteriores conduzidas em diferentes populações, que também relataram maior prevalência de mulheres entre os sensibilizados ao látex, em especial em contextos ocupacionais ligados à área da saúde. Estudos realizados com profissionais de saúde e estudantes demonstraram proporções semelhantes, sugerindo que a maior representação feminina nesses grupos pode refletir tanto na composição de gênero dessas categorias profissionais quanto uma possível maior exposição ocupacional (BOONCHAI et al., 2014; LIU et al., 2013; SUPAPVANICH; POVEY; DE VOCHT, 2013).

No que se refere à faixa etária, a média encontrada no presente estudo é comparável as pesquisas com estudantes e trabalhadores da área da saúde, cuja idade predominante situa-se no período da vida adulta (LAMBERTI et al., 2015; KOSE et al., 2014).

Outro aspecto relevante diz respeito ao recrutamento e a retenção de participação. Apesar de, ao longo de 11 meses, mais de 50 pessoas demonstrarem interesse em participar do estudo, diversos fatores limitaram a inclusão de voluntários, como a exigência de comparecimento presencial ao local de coleta em quatro dias, distribuídos ao longo de duas semanas, e os critérios de exclusão estabelecidos, como, por exemplo, o uso contínuo de medicamentos, que resultaram na exclusão de grande parte dos interessados de ambos os grupos. No **Anexo 2 (Tabela 20)**, estão apresentadas todas as características coletadas de cada paciente voluntário.

Essa limitação não é exclusiva deste estudo, uma vez que estudo prévios também relataram entraves semelhantes, sobretudo quando o protocolo requer múltiplas visitas presenciais, envolve critérios de exclusão rigorosos ou exige a suspensão de determinados medicamentos (RISENGA et al., 2013; PHASWANA; NAIDOO, 2013)

Assim, os resultados obtidos são compatíveis com o relatado em estudo prévios, evidenciando predomínio do sexo feminino e idade média na faixa média da vida adulta.

Ademais, as dificuldades encontradas nos processos de recrutamento, relacionadas tanto a exigência logística quanto a critérios de elegibilidade, reforçam a complexidade inerente à condução de pesquisas clínicas envolvendo pacientes alérgicos ao látex. Esses elementos devem ser considerados na interpretação dos resultados obtidos e na elaboração de protocolos futuros, de modos a favorecer maior adesão e representatividade da amostra estudada.

5.2.2 Avaliação imuno dermatológica após a aplicação dos testes de contato.

O local de aplicação do *patch test*, antes e depois do procedimento, foi registrado fotograficamente e avaliado. Caso algum sinal clínico fosse identificado, este seria classificado conforme a escala previamente apresentada na **Tabela 3**. No entanto, todos os 24 voluntários apresentaram escore 0, indicando ausência de reações. Segue um exemplo de resultado obtido de um dos voluntários do grupo de intervenção. Os registros fotográficos de todos os voluntários estão apresentados no Anexo 3.

Figura 9- Registro fotográficos do braço esquerdo no tempo de $t=0$, $t=2$ e braço direito em $t=9$ e $t=11$.



Fonte: Autora

A ausência de reações cutâneas nos tempos 0 e 2 eram esperadas, uma vez que, nessas etapas, foram aplicados o patch de látex natural previamente tratado com tanino vegetal inclusive no grupo com diagnóstico de alergia ao látex. Esse resultado é compatível com a hipótese de que o processo de complexação proteica promovido pelo tanino vegetal reduz a disponibilidade de alérgenos, minimizando o potencial de induzir resposta imunológicas.

Por outro lado, a ausência de reatividade nos tempos 9 e 11, quando foi utilizado o *patch test* com látex natural sem tratamento em indivíduos alérgicos, não era inicialmente esperada. Estudos prévios relatam taxas expressivas de positividade quando o material não passa por nenhum tipo de tratamento. Por exemplo, Kose et al (2014) observaram prevalência de sensibilização entre profissionais de saúde com exposição ocupacional, e Lamberti et al (2015) também descreveram reatividade em estudantes da área da saúde, mesmo após períodos relativamente curtos de contato.

Alguns fatores podem justificar a discrepância entre os achados do presente estudo e os reportados na literatura. Primeiramente, a metodologia empregada no *patch test* se baseia em uma reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV), enquanto grande parte das manifestações clínicas da alergia ao látex correspondem a mecanismos de hipersensibilidade imediata, mediados por IgE (CREMER; MENNICKEN, 2011; DE GROOT et al., 2013). Dessa forma, é possível que indivíduos alérgicos apresentem reação mais em testes cutâneos de leitura imediata, como o *prick test*, do que no *patch test*. Além disso, variáveis como a concentração do material aplicado, o tempo de contato com a pele e o grau de sensibilização podem influenciar a intensidade das respostas, resultando, em alguns casos, leituras negativas.

5.2.3 Quantificação e avaliação da IgE total

Após as análises foram obtidas as concentrações da IgE dos pacientes do grupo de controle e intervenção antes e depois da aplicação do *patch test* com o LBN tratado com tanino vegetal. Os dados estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5- Concentração de IgE em pg/mL dos grupos de controle e intervenção no tempo 0 e 2.

Pacientes	Grupo	IgE t=0 (pg/mL)	IgE t=2 (pg/mL)
2	Controle	2,97	3,04
3		2,45	2,42
7		83,01	93,56
9		18,73	21,47
10		65,50	64,29
11		131,96	130,29
12		24,28	17,70
14		1,48	1,59
16		76,94	72,28
17		199,05	190,61
18		56,48	54,15

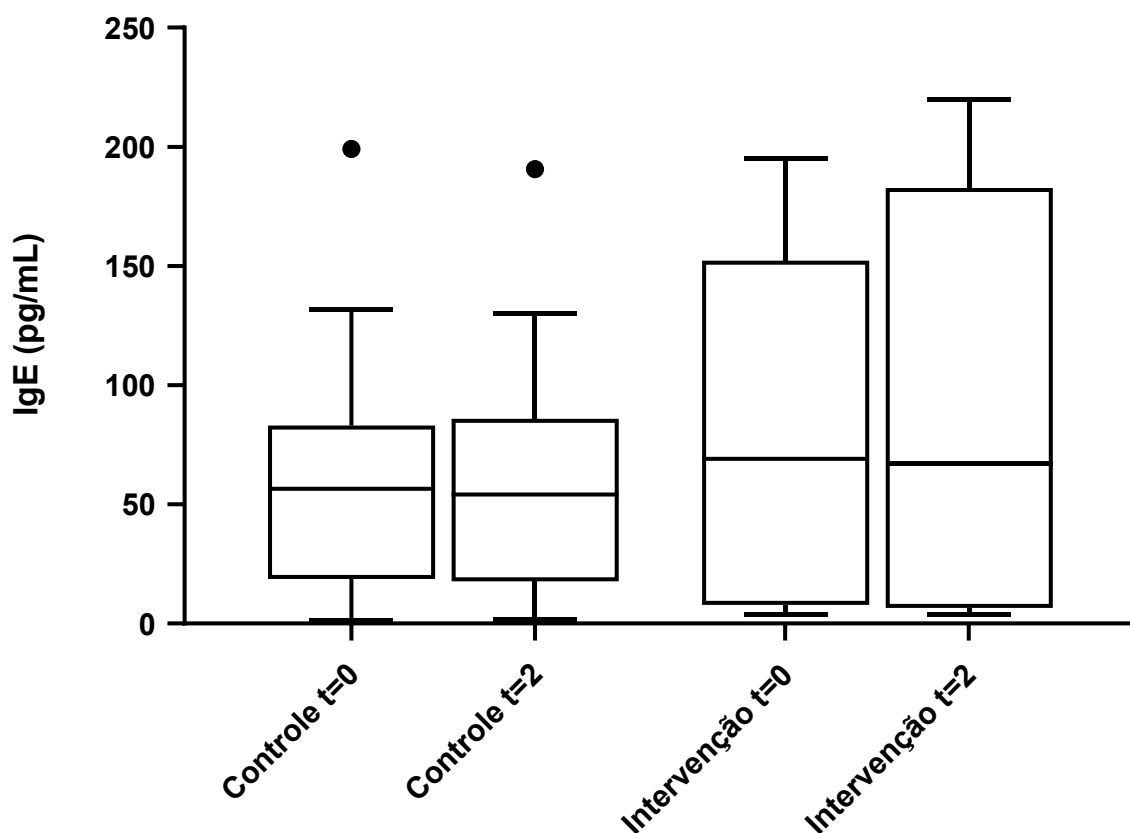
Pacientes	Grupo	IgE t=0 (pg/mL)	IgE t=2 (pg/mL)
19		81,92	85,53
20		24,91	24,32
24		87,30	85,91
25		51,87	49,72
4	Intervenção	3,80	3,86
6		9,86	7,81
8		5,72	5,23
13		170,71	219,72
15		20,37	25,54
26		195,12	186,77
27		133,76	121,21
28		69,15	66,94
29		103,13	178,57

A avaliação da resposta imunológica é essencial para determinar o potencial alergênico de substâncias como o látex de borracha natural. Em relação às concentrações da IgE total dos voluntários do grupo de controle antes e depois da aplicação do *patch test* com tanino vegetal, observou-se que não houve aumento de IgE total no grupo controle ($p=0,4971$, teste t de Student). A quantidade de IgE total no grupo controle no tempo $t=0$ ($60,59 \pm 13,95$) não apresentou diferença estatística em relação ao tempo 2 ($59,79 \pm 13,68$). No grupo intervenção também não houve aumento significativo do tempo 0 ($79,07 \pm 24,95$) para o tempo 2, após aplicação do *patch*, ($90,63 \pm 29,12$), ($p=0,2796$, teste t de Student).

O gráfico da **Figura 10** mostra a distribuição das concentrações de IgE nos diferentes grupos e tempos avaliados por meio do diagrama de caixas (*boxplots*).

A faixa total (linhas dos extremos) indica os valores mínimos e máximos observados em cada grupo. A caixa central delimita o intervalo interquartil, a linha horizontal dentro da caixa representa a mediana dos dados, e os valores atípicos (*outliers*), quando presentes, são apresentados como pontos isolados.

Figura 10- Gráfico das concentrações de eotaxina (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do *patch test*.



No grupo controle, tanto antes quanto após o tempo $t = 2$, os níveis de IgE permaneceram relativamente baixos, com variação discreta entre os indivíduos e presença de poucos valores atípicos.

Já no grupo intervenção, observa-se uma maior dispersão dos dados, com concentrações que variam amplamente entre os participantes. Apesar disso, a mediana dos valores de IgE manteve-se estável entre os tempos $t = 0$ e $t = 2$, o que indica que não houve aumento significativo da IgE após a exposição ao alérgeno tratado.

Essa estabilidade sugere que, a aplicação do material modificado não resultou em uma resposta alérgica no grupo intervenção. Tais resultados estão em concordância com as análises estatísticas, que não evidenciaram diferença significativa entre os tempos avaliados ($p > 0,05$).

Assim, os dados sustentam a ausência de ativação imune sistêmica mediada por IgE após a intervenção, o que contribui para a hipótese de que o alérgeno possa estar interagindo com o tanino vegetal de forma a reduzir a probabilidade de desencadear reações alérgicas imediatas.

Embora, tenha ocorrido aumento de IgE em dois voluntários, no 13 e 29 (Tabela 6), esses resultados não impactaram no resultado. Após avaliação dos questionários, não foi possível encontrar a causa para aumento de IgE nestes dois casos.

O aumento de níveis de IgE está normalmente associado à ativação de mecanismos de hipersensibilidade do tipo I (Unsel et al., 2012). Neste estudo, não avaliamos a IgE específica ao látex, mas sim a IgE total, que pode aumentar em função à exposição de outros alérgenos. Portanto, a ausência de aumento significativo da IgE total sugere que, de maneira geral não houve ativação localizado de mecanismo de hipersensibilidade imediata. Resultados semelhantes foram observados por Unsel et al. (2012), que relataram que a IgE específica é mais sensível para detectar a sensibilização ao látex do que a IgE total.

Também foram analisados alguns pacientes em t igual a 9 e a 11 em pessoas no grupo no qual possui a alergia ao látex e que foram expostos ao látex tratado com amônia após um período de *washout* (7 dias). Os dados estão apresentados na tabela a seguir (**Tabela 6**).

Tabela 6- Concentração de IgE em pg/mL dos grupos intervenção no tempo 9 e 11.

Pacientes	Grupo	IgE t=9 (pg/mL)	IgE t=11 (pg/mL)
13	Intervenção	212,42	225,41
27		193,74	223,94
28		62,15	68,93
29		114,33	95,37

Na etapa em que foram analisados os níveis de IgE total em indivíduos do grupo de intervenção, isto é, com alergia ao látex, antes (t=9) e depois (t=11) da aplicação do *patch test* contendo LBN tratado com amônia, tratamento que mantém características alergênicas, observou-se que não houve diferenças significativas entre os dois momentos avaliados (p=0,6250, teste de Wilcoxon).

É importante ressaltar que mesmos em indivíduos sensibilizados, a resposta alérgica imediata pode depender de diversos fatores, como por exemplo a dose de antígeno, a via de

exposição, o tempo de contato etc. (SICHERER E SAMPSON, 2018). Portanto, embora os dados obtidos indiquem que o LBN tratado com amônia não induziu um aumento significativo de IgE nos participantes alérgicos neste experimento, esse dado deve ser interpretado com cautela e reforça a necessidade de investigações adicionais com maior número amostral.

Portanto, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos, algumas tendências foram observadas:

- O grupo alérgico exposto ao alérgeno sem tratamento apresentou níveis médios mais elevados de IgE, que está de acordo com a resposta esperada frente ao estímulo alérgico;
- O grupo alérgico que foi exposto ao alérgeno tratado com tanino vegetal não apresentou aumento significativo nos níveis de IgE, o que pode indicar potencial eficácia do tratamento do LBN; e
- O grupo controle manteve níveis basais de IgE.

5.2.4 Quantificação e avaliação da Interleucina-4.

As concentrações da citocina IL-4 estão apresentadas na **Tabela 7**.

Tabela 7- Concentração de IL-4 no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.

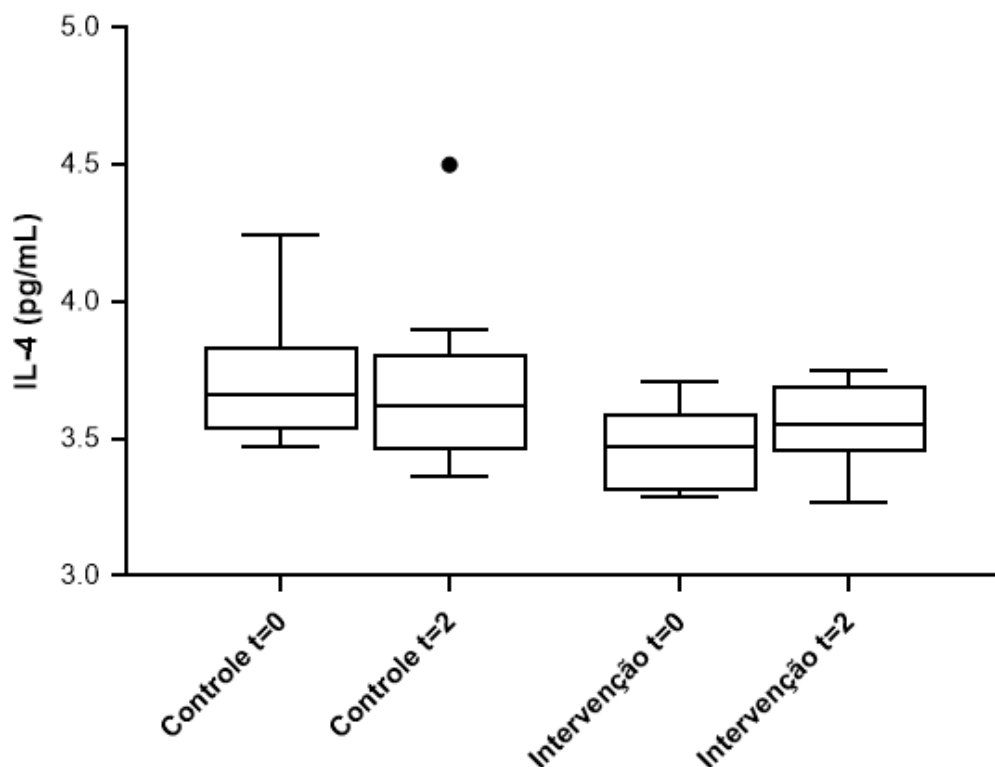
Pacientes	Grupo	IL-4 t=0 (pg/mL)	IL-4 t=2 (pg/mL)
2	Controle	3,66	3,62
3		3,57	3,53
7		3,51	3,46
9		3,53	3,55
10		3,90	3,53
11		3,73	3,79
12		3,66	3,86
14		3,81	3,68
16		3,84	3,81
17		3,86	3,90
18		3,55	3,36
19		4,24	4,50
20		3,51	3,69
24		3,79	3,38
25		3,47	3,36
4	Intervenção	3,29	3,27
6		3,29	3,44
8		3,60	3,71
13		3,49	3,68
15		3,47	3,62
26		3,71	3,46
27		3,58	3,55
28		3,33	3,55
29		3,47	3,75

Em relação à IL-4, observou-se que não houveram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,4884$, teste de Wilcoxon) destas citocinas nos voluntários não alérgicos (grupo controle) dos níveis antes da aplicação ($t=0$: $3,709 \pm 0,0532$) e após aplicação do *patch test* com látex tratado com tanino vegetal ($t=2$: $3,810 \pm 0,0752$).

Já no grupo de intervenção, os níveis de IL-4 também permaneceram estáveis após a exposição ao alérgeno tratado, não sendo identificadas diferenças significativas entre os momentos avaliados ($p=0,1406$, teste t de Student). Os valores médios registrados foram $3,470 \pm 0,0488$ no tempo 0 e $3,559 \pm 0,0507$ no tempo 2.

O diagrama de caixa abaixo (**Figura 11**) apresenta a variação total da concentração de IL-4, seus valores máximos e mínimos por grupo. A caixa representa o intervalo interquartil, que abrange 50% dos valores centrais dos dados. A linha interna representa a mediana enquanto os pontos isolados indicam os valores discrepante, os *outliers*.

Figura 11- Gráfico das concentrações de IL-4 (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do patch test.



A **Figura 11** apresenta a distribuição das concentrações de IL-4 entre os grupos controle e intervenção em cada tempo analisado. No grupo controle, as concentrações médias de IL-4 se mantiveram semelhantes entre os tempos t=0 e t=2, com baixa variação individual e presença de um outlier em t=2.

Já no grupo de intervenção, os níveis de IL-4 também permaneceram estáveis após a exposição ao alérgeno tratado, com pequenas variações dentro do intervalo interquartil e ausência de valores atípicos. A mediana permaneceu praticamente inalterada entre os dois momentos.

A estabilidade nos níveis de IL-4, observada em ambos os grupos sugere que não houve ativação significativa da via Th2 induzida pela aplicação tópica do material. Essa interpretação é confirmada pela ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os tempos dos grupos avaliados. Portanto, os dados apresentados mostram que a exposição ao LBN tratado

não induziu resposta inflamatória, contribuindo para a hipótese de que o material pode ter condições seguras para o grupo controle.

Avaliou-se os 4 pacientes do grupo de intervenção que participaram da exposição ao LBN tratado com amônia, após um período de *washout* (7 dias) obteve-se as concentrações de IL-4 no tempo 9 e 11 (**Tabela 8**).

Tabela 8- Concentração de IL-4 no tempo t=9 e t=11 do grupo intervenção.

Pacientes	Grupo	IL-4 t=9 (pg/mL)	IL-4 t=11 (pg/mL)
13	Intervenção	3,66	3,6
27		3,9	3,75
28		3,51	3,88
29		3,58	3,57

O resultado ($p=0,8750$, teste de Wilcoxon) indicou que a exposição ao LBN tratado com amônia não causou aumento significativo nos níveis de IL-4, sugerindo ausência de resposta inflamatória após a intervenção. Os valores médios em t=9 e t=11 foram $3,663 \pm 0,0849$ e $3,7 \pm 0,0717$ respectivamente.

A IL-4 é uma citocina com papel central na reposta imune, atuando tanto sobre os linfócitos B quanto sobre linfócitos T. No contexto da ativação de linfócito T, a presença de IL-4 no ambiente inflamatório promove a diferenciação dessas células para o fenótipo Th2, o qual estimula os linfócitos B na produção de IgE (KEEGAN; LEONARD; ZHU, 2021). Assim a IL-4 está diretamente envolvida em respostas de hipersensibilidade imediata (tipo I), nas quais a produção de IgE desempenha papel fundamental. Além disso, também pode participar nas reações de hipersensibilidade tardia (tipo IV), nas quais a exarcebação do perfil Th2 e manutenção da produção de IL-4 contribuem para uma inflamação mais prolongada (ASHERSON et al., 1996).

Na hipersensibilidade do tipo I ao látex, estudos recentes em profissionais da saúde indicaram que apenas uma pequena parcela dos indivíduos sintomáticos apresenta sensibilização mediada por IgE. Akson, Akdeniz e Karakurt (2023) verificaram que cerca de 9,2% dos trabalhadores com sintomas imediatos tiveram resultados positivos no *skin prick test* para látex. De forma semelhante, pesquisa conduzida no sul da Índia identificou prevalência de 9,1% de alergia a luvas de látex entre trabalhadores da saúde, utilizando investigação clínica, *skin prick test*, IgE sérica total e *patch test* (Rajendran et al., 2022). Ressalta-se que o *patch test* não é empregado para avaliar reações mediadas por IgE, mas sim para reações tardias, do tipo IV. Nesse sentido, Aksoy Akdeniz e Karakurt (2023) observaram positividade em 17,3% dos

participantes ao *patch test* com aditivos da borracha ou fragmentos de luvas, evidenciando a ocorrência de dermatite de contato alérgica.

No que diz respeito especificamente aos taninos, trabalhos experimentais têm indicado que essas moléculas podem modular repostas imunes associadas aos perfis Th1, Th2 e Th17, sugerindo um papel anti-inflamatório (PIAZZA et al., 2022).

No presente estudo, foi observado que os níveis de IL-4 permaneceram estáveis nos voluntários de ambos os grupos após 48 horas de contato com o material, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os momentos avaliados. Esse achado sugere que aplicação tópica do látex tratado com tanino vegetal não desencadeou mecanismo associados a reações de hipersensibilidade imediata ou tardia.

5.2.5 Quantificação e avaliação de eotaxina

A quimiocina eotaxina (CCL11) foi avaliada antes e depois da aplicação do *patch test*, os dados obtidos estão apresentados na **Tabela 9**.

Tabela 9- Concentração de eotaxinas no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.

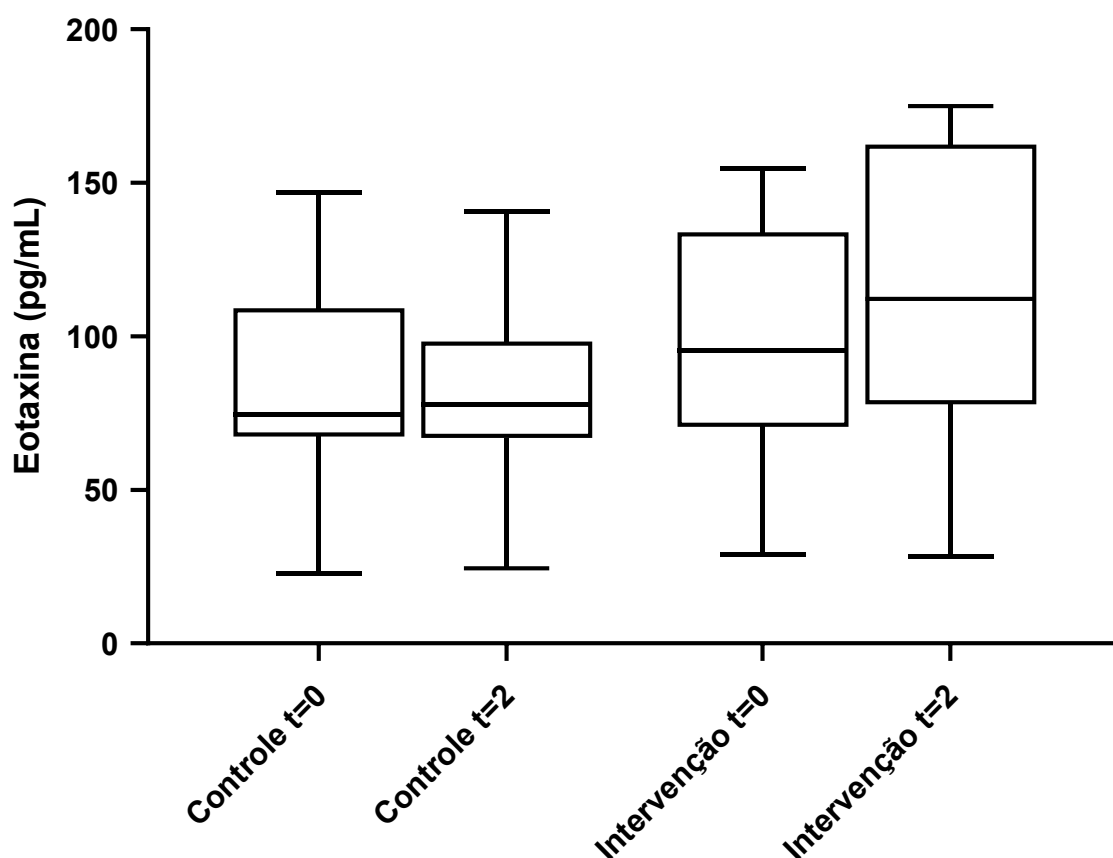
Pacientes	Grupo	eotaxina t=0 (pg/mL)	eotaxinas t=2 (pg/mL)
2	Controle	77,30	70,78
3		136,61	94,89
7		74,43	106,31
9		67,40	77,22
10		109,15	98,25
11		68,92	65,92
12		146,77	96,11
14		77,08	113,22
16		126,27	140,79
17		74,23	67,57
18		65,44	66,92
19		72,13	77,80
20		101,84	81,43
24		34,12	36,01
25		22,64	24,42
4	Intervenção	128,38	112,20
6		138,26	153,10
8		129,44	130,94
13		68,90	75,27
15		72,08	83,20
26		29,10	28,28
27		154,59	174,93
28		86,53	80,44
29		95,27	171,71

Foi observado que no grupo controle não houve aumento de eotaxina após 48h de contato da pele com o látex tratado com tanino vegetal ($81,18 \pm 7,538$) em relação aos valores basais ($83,62 \pm 8,988$) ($p= 0,6889$, teste t de Student). No grupo de alérgicos, também não houve

aumento nos níveis de eotaxinas após aplicação do patch ($112,2 \pm 16,56$) em relação aos níveis basais ($100,3 \pm 13,48$) ($p=0,2147$, teste t de Student). Apesar desse aumento aparente no grupo de intervenção, a análise estatística não indicou diferenças significativas entre os grupos ou entre os tempos avaliados

Os resultados obtidos não demonstraram diferenças significativas, indicando estabilidade nos valores analisados dentro de cada grupo. Para facilitar a visualização de dados, utilizou-se o gráfico de caixas (**Figura 12**).

Figura 12- Gráfico de caixas (*box plots*) das concentrações de eotaxina (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do *patch test*.



A **Figura 12** apresenta a distribuição das concentrações de eotaxina nos grupos de controle e intervenção, nos tempos basal ($t=0$) e após a exposição ao LBN tratado com tanino vegetal ($t=2$). Observa-se que os níveis medianos de eotaxina permaneceram relativamente estáveis no grupo de controle, com leve redução no $t=2$. Já no grupo de intervenção, houve um discreto aumento na média e na amplitude dos valores após aplicação do *patch* tratado.

Esses resultados sugerem que a aplicação do alérgeno tratado não desencadeou uma resposta inflamatória relevante.

As concentrações de eotaxina dos pacientes 13, 27, 28 e 29 estão apresentadas na **Tabela 10**.

Tabela 10- Concentração de eotaxina no tempo t=9 e t=11 do grupo intervenção.

Pacientes	Grupo	Eotaxina t=9 (pg/mL)	Eotaxina t=11 (pg/mL)
13	Intervenção	69,97	97,25
27		26,74	27,96
28		86,15	79,02
29		77,52	80,02

A comparação entre os tempos t=9 ($65,10 \pm 13,21$) e t=11 ($71,06 \pm 14,96$) evidenciou $p=0,6250$ (teste de Wilcoxon), indicando que não houve aumento significativo da eotaxina após o contato com o LBN tratado, sugerindo ausência de reação relevante no local da exposição.

A eotaxina (CCL11), produzida principalmente por fibroblasto, atua como um potente quimioatraente para eosinófilos, modulando sua migração para os sítios de desafio alérgico (ZAJKOWSKA; MROCZKO, 2021). Além disso, essa quimiocina atrai linfócito Th2 para o local da resposta ao alérgeno, promovendo a produção de IL-4 e IL-5, citocinas essenciais para a ativação e recrutamento de eosinófilos (SALLUSTO; MACKAY; LANZAVECCHIA, 1997). Logo, a presença elevada de eotaxina é um sinal do corpo ativando a resposta eosinofílica típica da alergia mediada por IgE (tipo I), que é o mecanismo da alergia ao látex. Sua ausência de aumento após a exposição, sugere que o látex tratado com tanino provavelmente não induziu a resposta Th2 no local após 48 horas de exposição.

5.2.6 Quantificação e avaliação de Fator de necrose tumoral (TNF)

As concentrações de TNF dos pacientes dos grupos de controle e intervenção, medidas antes e depois do teste de contato com o LBN tratado com tanino vegetal, estão apresentadas na **Tabela 11**.

Tabela 11- Concentração de TNF no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.

Pacientes	Grupo	TNF t=0 (pg/mL)	TNF t=2 (pg/mL)
2	Controle	3,52	3,29
3		3,33	2,80
7		3,06	3,20
9		3,24	3,37
10		3,58	3,82
11		3,44	3,50
12		3,20	3,24
14		3,37	3,10
16		3,97	4,60
17		3,73	4,10
18		2,89	3,06
19		6,64	7,11
20		2,95	3,14
24		3,48	3,46
25		3,61	3,69
4	Intervenção	3,22	2,95
6		3,90	3,08
8		2,93	3,06
13		3,29	3,63
15		2,97	3,99
26		4,47	4,21
27		2,97	3,14
28		2,87	2,91
29		3,20	2,82

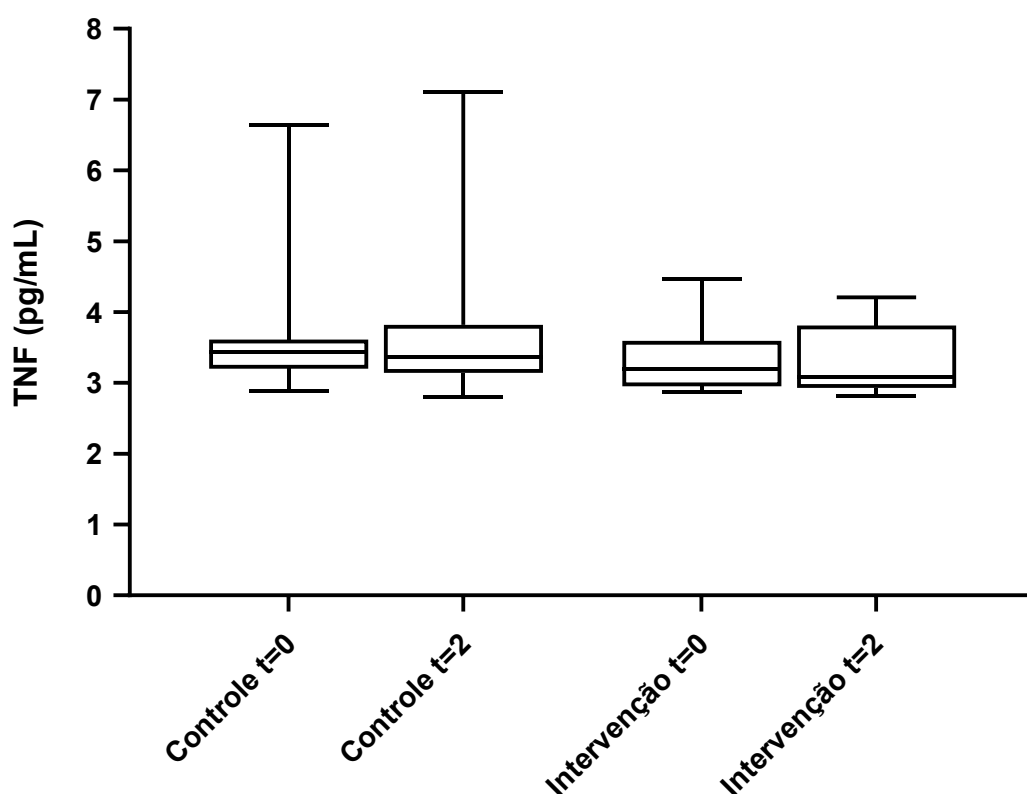
A análise comparativa dos níveis de TNF antes e após o *patch test* com tanino vegetal mostrou que não houve variações estatisticamente significativas em nenhum dos grupos estudados. No grupo controle, os níveis basais ($3,601 \pm 0,2297$) mantiveram-se estáveis

($3,699 \pm 0,2703$; $p=0,1688$, teste de Wilcoxon). De forma similar no grupo de intervenção não houve diferença significativa entre os valores inicial ($3,313 \pm 0,1781$) e final ($3,310 \pm 0,1687$ $p=0,9102$, teste de Wilcoxon).

Essa ausência de alteração significativa sugere que a aplicação do *patch* com LBN tratado com tanino vegetal não induziu uma resposta inflamatória sistêmica medida por TNF nas condições experimentais avaliadas.

No gráfico a seguir (**Figura 13**) estão apresentadas as distribuições das concentrações de TNF (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção, nos tempos $t=0$ (basal) e $t=2$ (após exposição ao LBN tratado com tanino). Utilizou-se o gráfico de caixas para representar a dispersão de dados.

Figura 13- Gráfico de caixas (*box plots*) das concentrações de TNF (pg/mL) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do *patch test*.



As caixas apresentam distribuições semelhantes entre os grupos, sem alterações visíveis relevantes entre os tempos analisados, tanto no grupo controle quanto no grupo intervenção. A mediana e a amplitude interquartil mantem-se próximas, com leve variação dentro da faixa

esperada. Não foram observadas mudanças consistentes ou deslocamentos expressivos nas concentrações de TNF que indicassem uma reposta inflamatória induzida pela inflamação.

Essa observação é consistente com os resultados estatísticos prévios, os quais não identificaram diferenças significativas entre os grupos ou tempos analisados ($p > 0,05$). Assim, conclui-se que a exposição ao látex tratado não induziu aumento significativo da produção de TNF, sugerindo ausência de resposta inflamatória relevante.

Analisou-se as concentrações de TNF de 4 pacientes no tempo 9 e 11 do grupo de intervenção, grupo alérgico ao LBN e que foram expostos ao alérgeno sem tratamento após o período de *washout* de 7 dias.

Tabela 12- Concentração de TNF no tempo t=9 e t=11 do grupo intervenção

Pacientes	Grupo	TNF t=9 (pg/mL)	TNF t=11 (pg/mL)
13	Intervenção	3,37	3,37
27		4,14	4,36
28		2,85	2,95
29		3,24	2,99

Fonte: Autor.

A análise estatística (teste de Wilcoxon, $p > 0,99$) não revelou uma elevação significativa na concentração de TNF após a exposição ao LBN, com os níveis basais em $3,400 \pm 0,2703$, em t=9, para $3,418 \pm 0,3281$, em t=11. Assim, o resultado estatístico ($p > 0,99$) demonstrou que não houve variação significativa nos níveis de TNF, sugerindo que o material testado não induziu ativação inflamatória sistêmica medida por esta citocina.

O TNF é uma citocina pleiotrópica, propriedade pela qual um único gene influencia múltiplas características, presente principalmente nas respostas inflamatórias com perfil Th1. No entanto, sua atuação vai além desse contexto, abrangendo também mecanismos de hipersensibilidade. Na hipersensibilidade imediata (tipo I), por exemplo, o TNF pode ser liberado por mastócitos durante a fase tardia da resposta, desempenhando papel relevante na amplificação do recrutamento de leucócitos para o sítio inflamatório e na manutenção da reação (YAMAGUCHI; YAMAGUCHI; PEEVA, 2023). De forma semelhante, sua participação é crucial em repostas tardias (tipo IV), como a dermatite de contato alérgica (MARTIN, 2016).

No caso de alergia ao látex, um alérgeno capaz de induzir tanto reações imediatas (tipo I) quanto tardias (tipo IV), o TNF atua como um eixo comum entre esses dois mecanismos. Sua produção pode contribuir para a persistência e intensidade das manifestações clínicas, seja

ampliando a inflamação na fase tardia da hipersensibilidade imediata, seja coordenando a resposta típica da hipersensibilidade tardia.

Portanto, os resultados do estudo indicam que a manutenção nos níveis de concentração de TNF após a exposição ao látex tratado com tanino vegetal sugere que o alérgeno tratado não desencadeou, nas condições analisadas, uma resposta inflamatória característica da reação do tipo I, nem a do tipo IV após 48 horas de exposição.

5.2.7 Quantificação e avaliação da expressão de COX-1 e COX-2

A expressão das enzimas COX-1 e COX-2 foi feita no interior dos PBMCs, de tal forma a obter a quantidade percentual de células que expressam COX-1, COX-2, a relação COX-1/COX-2 (%) e a quantidade desta enzima nas células (MFI- média de intensidade de fluorescência).

Após as análises foram obtidas as concentrações da COX-1 dos pacientes do grupo de controle e intervenção antes e depois da aplicação do *patch test* com o LBN tratado com tanino vegetal. Os dados estão apresentados na **Tabela 13**.

Tabela 13- Concentração de COX-1 em porcentagem e a média de intensidade de fluorescência no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.

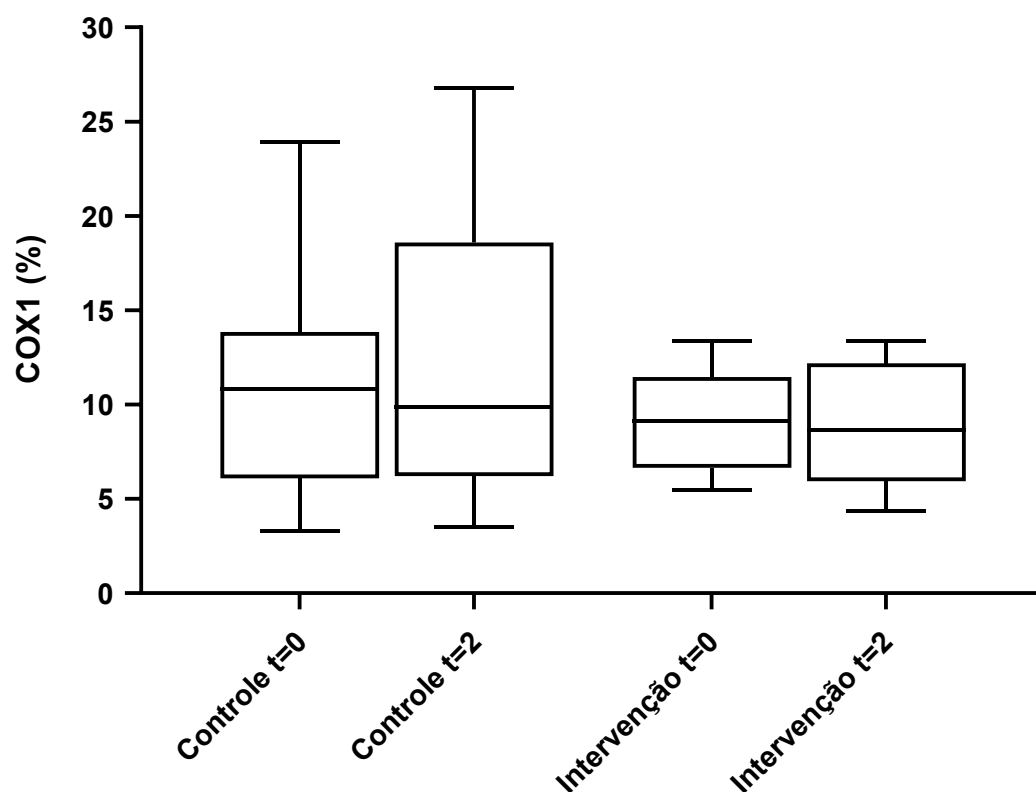
Pacientes	Grupo	COX-1 (%) t=0	COX-1 (%) t=2	COX-1 MFI t=0	COX 1 MFI t=2
2	Controle	3,29	4,57	376	357
3		6,95	6,21	337,5	351,5
7		6,28	11,90	361	330,5
9		6,09	6,53	313	276
10		7,09	5,15	321	316
11		5,48	7,01	327	331
12		4,92	6,20	344,5	364
14		23,94	18,59	339	385
16		21,69	3,50	355	355
17		12,54	23,84	276	370,5
18		10,83	9,89	394,5	382
19		13,59	26,79	343	423,5
20		11,89	24,64	389	391,5
24		13,84	13,84	402,5	372
25		18,99	12,99	386	413
4	Intervenção	6,46	8,68	364	338,5
6		8,30	8,67	386,5	313,5
8		9,14	5,21	359,5	298,5
13		5,44	6,94	335	318,5
15		10,94	6,65	386,5	370
26		6,83	13,35	331,5	402
27		13,39	4,37	365	486,5
28		9,87	12,64	346,5	376,5

29	11,99	11,74	336,5	349
----	-------	-------	-------	-----

O teste de contato com tanino vegetal não causou um aumento significativo nos níveis de COX-1 (%) em nenhum dos grupos estudados. No grupo controle, os níveis iniciais de COX-1 ($11,16 \pm 1,645$) permaneceram estáveis após a aplicação ($12,11 \pm 2,032$), com $p=0,6516$ (teste de t de Student). De forma similar, o grupo de intervenção não apresentou uma diferença significativa nos valores de COX-1 (%), que variaram de $9,51 \pm 0,8887$ ($t=0$) para $8,694 \pm 1,084$ ($t=2$) com $p=0,7745$ (teste de Student).

Na **Figura 14** estão apresentados os dados em *boxplots*.

Figura 14- Gráfico de caixas (*box plots*) das concentrações de COX-1 (%) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do *patch test* tratado com tanino vegetal.

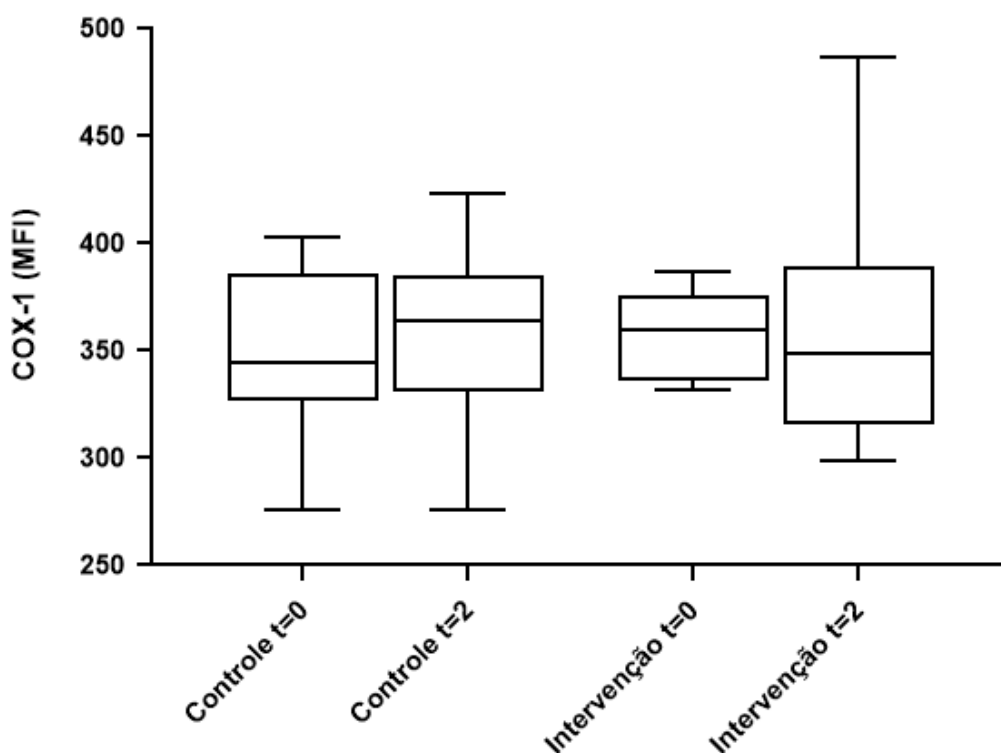


Observa-se uma dispersão semelhante entre os valores dos dois grupos nas duas condições temporais. Essa distribuição visual corrobora com os resultados estatísticos, os quais indicaram que não houve diferenças significativas nas expressões de COX-1 entre os grupos controle e de intervenção, tanto no tempo basal quanto após aplicação do *patch*.

Nas análises COX-1 MFI, verificou-se que, no grupo controle, não houve diferença significativa ($p=0,3241$, teste de t de Student) entre os momentos antes ($351,0 \pm 8,979$) e depois

($361,2 \pm 9,759$) da exposição ao látex com tanino vegetal. De forma semelhante, no grupo de intervenção, composto por pessoas alérgicas ao látex, também não foram observadas diferenças significativas ($p= 0,8272$, teste t de Student), com valores variando de $356,8 \pm 6,996$ ($t=0$) para $361,4 \pm 19,14$ ($t=2$). Assim, estes resultados indicam que a exposição do material aos grupos não provocou alterações expressivas da concentração da enzima.

Figura 15- Gráfico de caixas (*box plots*) das concentrações de COX-1 MFI dos grupos de controle e intervenção antes e depois da aplicação do *patch test* tratado com tanino vegetal.



A **Figura 15** apresenta os valores de COX-1 MFI distribuídos em diagramas de caixas para os grupos controles e intervenção, avaliados nos tempos $t=0$ (antes) e $t=2$ (após a exposição ao látex tratado com tanino vegetal). Observa-se que no grupo controle, as medianas mantiveram-se próximas entre os dois tempos, com amplitudes interquartis semelhantes e sem alterações expressivas nos valores máximos e mínimos. Esse comportamento indica estabilidade dos níveis de COX-1 nesse grupo, o que está de acordo com a ausência de diferença estatística significativa.

No grupo de intervenção, composto por indivíduos alérgicos ao látex, a mediana dos valores manteve-se em patamares semelhantes entre $t=0$ e $t=2$. No entanto, a análise visual do *box plot* evidencia que, em $t=2$, há uma maior dispersão de dados em comparação a $t=0$, refletida pelo aumento da amplitude interquartil e pelo alongamento da extremidade do diagrama. O

aumento da variabilidade sugere diferenças individuais na resposta dos participantes alérgicos à exposição, ainda que, em termos gerais, a média global não tenha se alterado de forma significativa. Assim, a análise conjunta estatística e da representação gráfica indica que a exposição ao látex tratado com tanino vegetal não promoveu alterações relevantes nos níveis de COX-1 MFI, tanto no grupo controle quanto no grupo de intervenção.

Por conseguinte, analisou-se o parâmetro após a aplicação do *patch test* com LBN tratado com amônia no grupo alérgico. Os resultados obtidos estão apresentados a seguir.

Tabela 14- Concentração de COX-1 em porcentagem e média de intensidade de fluorescência no tempo t=9 e t=11 do grupo de intervenção.

Pacientes	Grupo	COX-1 (%) t=9	COX-1 (%) t=11	COX-1 MFI t=9	COX 1 MFI t=11
13	Intervenção	16,69	3,08	332	294
27		15,24	13,04	429	351,5
28		14,19	8,86	342,5	389,5
29		9,07	0,17	387	301

A análise estatística indicou ausência de diferenças significativas nos níveis de COX-1 entre o período basal ($13,80 \pm 1,657$) e após aplicação do patch tratado com amônia ($6,288 \pm 2,886$), conforme teste de Wilcoxon ($p=0,1250$). Para os valores de COX-1 MFI, não foram detectadas alterações relevantes entre os níveis basais ($372,6 \pm 22,25$) e os níveis pós-aplicação ($334,0 \pm 22,50$), também pelo teste de Wilcoxon.

Esses resultados sugerem que a exposição ao LBN tratado não provocou alterações relevantes na expressão da enzima COX-1, fundamental na resposta inflamatória. Dessa forma, infere-se que o material não induziu resposta inflamatória significativas nos pacientes estudados.

As cicloxigenases (COX) são enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos, mediadores lipídicos importantes nos processos inflamatórios (SMITH; LANGEBAACH, 2001; RAO; KNAUS, 2008). Existem duas isoformas principais: a COX-1, expressa constitutivamente em diversos tecidos, e a COX-2, cuja expressão é induzida em resposta a estímulos pró-inflamatórios, como citocinas, fatores de crescimento e antígenos, estando associada à síntese de prostaglandinas em processos de inflamação aguda e crônica (SMITH; LANGENBACH, 2001). Embora a COX-1 também produza prostaglandinas, seu papel em reações imediatas de hipersensibilidade é menos predominante do que o da COX-2 (RAO; KNAUS, 2008).

Por conseguinte, foi analisado o COX-2 e obteve-se os seguintes resultados.

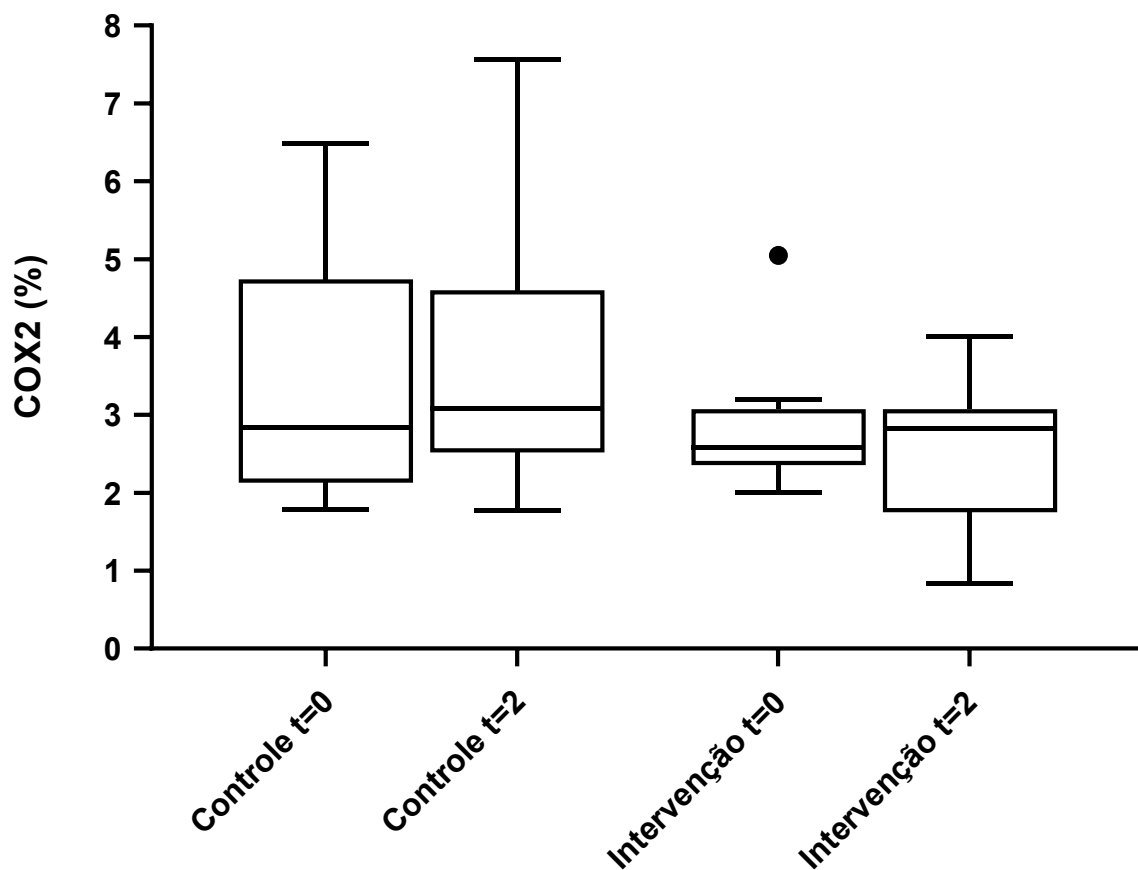
Tabela 15- Concentração da média de intensidade de fluorescência de COX 2 no tempo t=0 e t=2 dos grupos de controle e intervenção.

Pacientes	Grupo	COX-2 (%) t=0	COX-2 (%) t=2	COX 2 MFI t=0	COX 2 MFI t=2
2	Controle	1,78	2,21	445	429
3		2,46	2,62	389,5	435,5
7		1,85	2,71	403	392,5
9		2,31	1,77	486	448
10		2,51	2,52	513	432
11		2,13	3,08	479	460
12		2,84	2,57	567	486,5
14		4,74	4,59	390,5	425,5
16		3,95	1,80	441	483
17		1,96	4,74	504,5	352
18		3,97	3,34	430,5	467,5
19		3,54	7,57	479,5	396
20		4,91	6,75	462,5	393
24		6,49	4,60	507,5	421,5
25		5,30	4,53	480	442,5
4	Intervenção	2,85	3,26	403,5	412
6		5,05	2,16	509	454,5
8		2,27	1,34	475	424,5
13		2,95	0,84	453,5	464,5
15		3,2	2,83	480,5	500
26		2,01	4,01	480	460,5
27		2,58	2,59	381	450
28		2,44	2,89	399	398
29		2,58	2,88	453	421,5

No caso da expressão de COX-2, não foram observadas diferenças significativas entre os tempos avaliados. No grupo controle, os valores médios permaneceram estáveis, variando de t=0 ($3,383 \pm 0,3765$) para t=2 ($3,693 \pm 0,4501$), sem significância estatística ($p=0,6788$, teste de Wilcoxon). Da mesma forma, no grupo intervenção, os níveis de COX-2 não apresentaram aumento relevante após aplicação do *patch test* com tanino vegetal, passando de $2,881 \pm 0,2963$ (t=0) para $2,533 \pm 0,3223$ (t=2), diferença também não significativa ($p=0,7344$, teste de Wilcoxon).

A análise revelou que não houve diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de COX-2(%), após a aplicação do patch, tanto no grupo controle quanto no grupo de intervenção. Na **Figura 16**, observa-se a distribuição do COX-2(%) no tempo basal e pós aplicação do *patch test* nos grupos de controle e intervenção.

Figura 16- Gráfico de caixas (*box plots*) das concentrações de COX-2 (%) dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do *patch test* tratado com tanino vegetal.



Os valores são apresentados pelo *boxplot*, o qual ilustra a mediana, o intervalo interquartil e a dispersão dos dados. No grupo controle, não houve diferença evidente entre os tempos, com medianas semelhantes e amplitude de variação comparável. O mesmo padrão também foi observado no grupo de intervenção onde a mediana se manteve praticamente inalterada entre os tempos 0 e 2, apesar de uma ligeira ampliação de dispersão de dados no tempo dois. Um ponto fora da caixa, no tempo 0, indica a presença de um outlier.

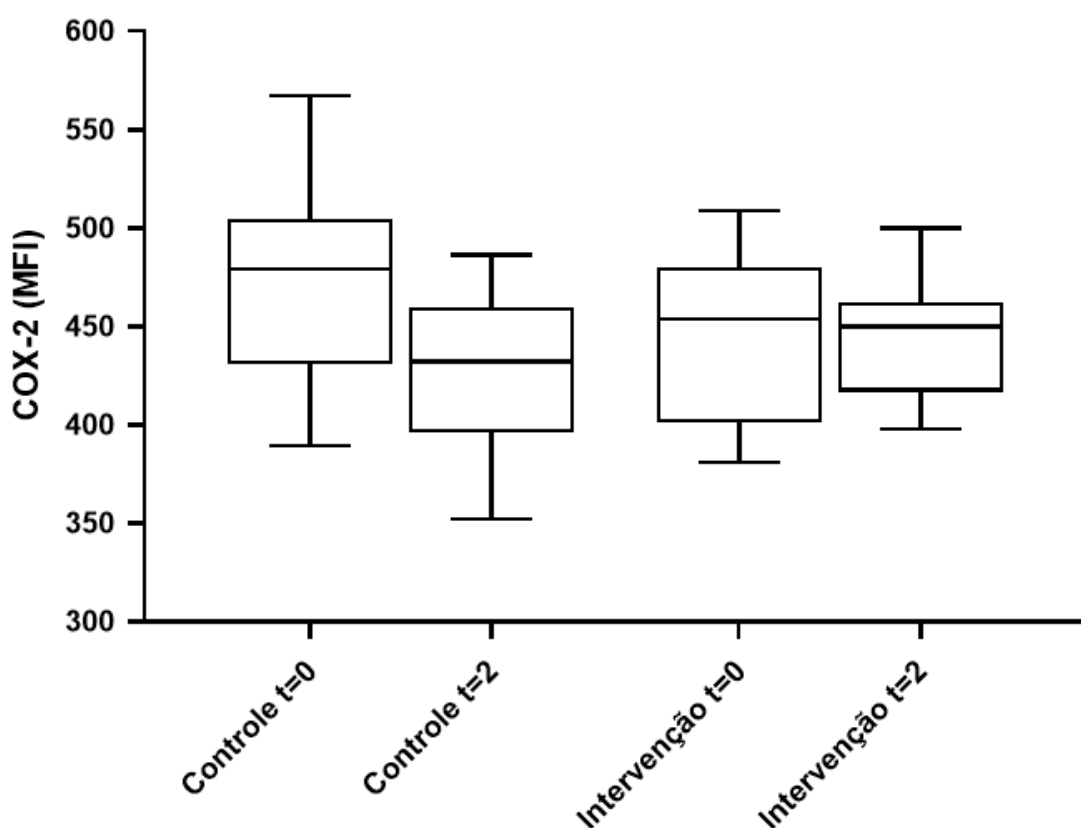
Esses resultados corroboram com os resultados do teste de Wilcoxon, que indicaram ausência de diferença significativa nas concentrações de COX-2 entre os tempos avaliados nos dois grupos.

Em relação ao COX-2 MFI, a análise pelo teste t de Student indicou diferença

significativa no grupo controle ($p= 0,0397$). Nesse grupo, os níveis médios apresentaram redução de $465,2 \pm 12,80$ no tempo basal para $431 \pm 9,491$ após aplicação do patch, sugerindo uma diminuição da enzima ao longo do período experimental. Esse achado pode estar associado a fatores não controlados, como variações ambientais ou oscilações fisiológicas inerentes aos indivíduos.

No grupo de intervenção, entretanto, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os tempos avaliados ($p=0,6839$), com valores variando de $448,3 \pm 14,65$ ($t=0$) para $442,8 \pm 10,53$ ($t=2$). A manutenção dos níveis médios nesse grupo sustenta a interpretação de que a exposição ao LBN tratado com tanino vegetal não desencadeou resposta inflamatória sistêmica mensurável por meio da expressão de COX-2, dentro das condições do experimento.

Figura 17- Gráfico de caixas (*box plots*) das concentrações de COX-2 MFI dos grupos de controle e intervenção nos tempos antes e depois da aplicação do *patch test* tratado com tanino vegetal



A **Figura 17** apresenta a distribuição dos valores de COX-2 (MFI) para os grupos controles e intervenção, comparando o tempo basal ($t=0$) e após a aplicação do patch test com látex tratado com tanino vegetal ($t=2$).

No grupo controle, observa-se que a mediana dos valores de COX-2 apresenta redução

entre t=0 e t=2. Além disso, a amplitude interquartil também se desloca para patamares mais baixos, embora a variabilidade geral do grupo permaneça evidente, com alguns valores extremos representados pelas extremidades do diagrama. Esse comportamento sugere que houve uma diminuição significativa dos níveis de COX-2 no grupo controle ao longo do período experimental.

No grupo de intervenção, a mediana dos valores manteve-se relativamente estável entre t=0 e t=2, variando em torno de 450 MFI, sem diferenças aparentes relevantes. A dispersão dos dados é semelhante nos dois momentos, o que reforça a ideia de estabilidade nos níveis de COX-2 após a exposição ao látex tratado com tanino vegetal nesse grupo.

De forma geral, a análise gráfica mostra que a principal alteração ocorreu no grupo controle, com uma redução nos níveis médios de COX-2, possivelmente associada a fatores externos ou variações fisiológicas não controladas. Já no grupo de intervenção, a ausência de mudança marcante sugere que, nas condições do experimento, o tratamento com látex contendo tanino não induziu resposta inflamatória sistêmica detectável por meio da expressão de COX-2.

Foram avaliados quatros pacientes do grupo de intervenção nos tempos 9 e 11, antes e após aplicação do *patch test* do látex tratado com amônia, após um período de 7 dias (*washout*). Na **Tabela 16** abaixo, estão os dados de COX-2 dos grupos de intervenção nos tempos 9 e 11.

Tabela 16- Concentração da média de intensidade de fluorescência de COX 2 no tempo t=9 e t=11 do grupo de intervenção.

Pacientes	Grupo	COX-2 (%) t=9	COX-2 (%) t=11	COX-2 MFI t=9	COX-2 MFI t=11
13	Intervenção	3,77	1,60	507	541
27		5,37	3,44	428	443,5
28		2,22	1,88	391	366,5
29		2,92	0,52	432	421

A análise estatística não revelou diferenças significativas nos níveis de COX-2 entre o momento basal ($3,570 \pm 0,6785$) e após aplicação do patch tratado com amônia ($1,860 \pm 0,6028$), de acordo com o teste de Wilcoxon ($p=0,1250$). De maneira semelhante, os valores de COX-2 MFI não apresentaram variações relevantes entre os períodos inicial ($439,5 \pm 24,32$) e o tempo pós-aplicação ($443,0 \pm 36,45$) sendo a diferença estatisticamente não significativa ($p=0,8750$, teste de Wilcoxon).

Nenhuma das comparações foi estatisticamente significativa entre os grupos. Esses resultados reforçam a ausência de efeito *patch test* sobre a expressão de COX-2 nas condições avaliadas, sugerindo que, mesmo após o contato com o alérgeno ou com o material tratado, não houve ativação inflamatória sistêmica detectável por esse marcador bioquímico. Assim, os dados reforçam a hipótese de segurança do uso do LBN tratado com tanino vegetal.

Por último, avaliou-se a relação COX1/COX2 (%). A relação no tempo 0 e 2 estão apresentadas na **Tabela 17**.

Tabela 17- Relação entre as expressões de COX-1 e COX-2 (%) nos tempos basal (t=0) e pós-intervenção (t=2) em pacientes do grupo controle e intervenção.

Pacientes	Grupo	COX1/COX2 (%) t=0	COX1/COX2 (%) t=2
2	Controle	1,68	2,13
3		2,42	2,44
7		1,75	2,35
9		0,99	1,16
10		1,64	1,64
11		1,32	2,11
12		0,97	2,38
14		4,38	4,24
16		3,65	0,75
17		1,26	4,61
18		3,51	2,31
19		3,45	7,43
20		4,06	6,74
24		4,94	4,22
25		5,22	4,46
4	Intervenção	2,74	2,94
6		5,01	2,02
8		2,33	1,02
13		2,09	0,69
15		2,57	2,69
26		1,46	3,97
27		2,42	2,52
28		2,46	2,81
29		2,57	2,89

A comparação dos níveis de COX1/COX2 (%) nos diferentes momentos de coleta não revelou alterações estatisticamente significativas. No grupo de controle, os valores médios iniciais ($2,749 \pm 0,3852$) permaneceram próximos aos observados após aplicação do patch tratado com amônia ($3,265 \pm 0,5059$), sem diferença relevante ($p=0,2814$, teste de t de Student). No grupo intervenção, os níveis também não apresentaram variações expressivas passando de $2,628 \pm 0,3229$ no basal para $2,394 \pm 0,3382$ no período pós aplicação ($p>0,99$, teste de Wilcoxon).

A relação COX-1/COX-2 também foi avaliada nos tempos $t=9$ e $t=11$ no grupo intervenção (**Tabela 18**).

Tabela 18- Relação entre as expressões de COX-1 e COX-2 (%) nos tempos basal ($t=9$) e pós-intervenção ($t=11$) em pacientes do grupo intervenção.

Pacientes	Grupo	COX1/COX2 (%) $t=9$	COX1/COX2 (%) $t=11$
13	Intervenção	2,88	0,01
27		5,28	2,85
28		2,13	1,59
29		2,67	-0,48

A avaliação dos níveis de COX1/COX2 (%) antes e após aplicação do patch tratado com amônia indicou que não ocorreram diferenças significativas entre os momentos analisados. No grupo basal, os valores médios foram de $3,240 \pm 0,6981$, enquanto após a intervenção registraram-se $1,113 \pm 0,6892$ ($p=0,1250$, teste de Wilcoxon).

A expressão das enzimas COX-1 e COX-2 em porcentagem indica a proporção de células, já a razão COX-1/COX-2, também expressa em porcentagem, indica a relação entre a expressão das duas isoformas em uma mesma amostra. Essa relação é útil para entender o perfil inflamatório: enquanto a COX-1 é normalmente constante e associada a funções fisiológicas de manutenção, a COX-2 tende a se elevar em contextos inflamatórios. Portanto, uma diminuição da razão pode indicar uma resposta mais intensa, como ocorre em processos alérgicos.

Assim, os resultados obtidos para o COX-1, COX-2 e a razão entre essas enzimas, mostrou que a exposição ao látex tratado com tanino vegetal não promoveu alterações inflamatórias detectáveis. A estabilidade dos níveis avaliados sugere que o tratamento reduziu o potencial inflamatório do látex, reforçando sua possível aplicação como alternativa mais segura para indivíduos sensíveis ao látex natural.

5.2.8 Resultados da avaliação da degranulação de eosinófilos

A desgranulação de eosinófilos foi avaliada e foram caracterizados 100 eosinófilos por lâmina, com base em suas características morfológicas, classificados em: não ativado (NA), ativado (A), espreado (E), com pseudópodes isolados (PI), com pseudópodes múltiplos (PM), com grânulos grandes (GG), com grânulos pequenos (GP), com grânulos isolados (GI) e com vacúolos (V), em lâminas contendo oito poços. As leituras foram realizadas nos tempos estabelecidos na metodologia.

Devido a algumas intercorrências experimentais tais como a não fixação adequada de células e erros de procedimento durante o processo, não foi possível realizar a leitura de todas as lâminas de eosinófilos de todos os pacientes. De todos os 24 voluntários, somente 14 lâminas foram avaliadas, sendo 6 do grupo controle e 8 do grupo de intervenção.

A **Tabela 19** apresenta a quantidade de eosinófilos ativados no tempo 0 e 2 dias e a porcentagem de aumento de cada paciente durante a intervenção principal, aplicação do patch com o LBN tratado com ATL. Os dados completos estão disponíveis nas **Tabela 21 e 22** do Anexo 4, devido ao grande volume de informações coletadas.

Tabela 19- Quantidade em unidades de eosinófilos ativados no tempo 0 e 2 dos grupos de controle e intervenção.

Pacientes	Grupo	Eosinófilos ativados t=0	Eosinófilos ativados t=2
12	Controle	13	16
14		2	4
16		16	23
17		3	8
18		5	23
25		8	12
4	Intervenção	29	38
6		11	35
8		3	22
13		47	30
15		25	57
26		55	51
28		35	19
29		58	19

No grupo composto de pessoas alérgicas, intervenção, não houve aumento de eosinófilos ativados estatisticamente significativos indicando a ausência da alergenidade do material avaliado ($p=0,9104$, teste de t de Student). Os níveis médios de eosinófilos variaram de $32,88 \pm 7,037$ do nível basal para $33,88 \pm 5,080$ pós aplicação do *patch*. Em contrapartida, no grupo controle, constituído por pessoas não alérgicas, foi verificado um aumento significativo nos eosinófilos ativados ($p=0,313$, teste de Wilcoxon) em contraste do que é esperado para esse perfil de participantes. Observou-se um aumento na média de eosinófilos que variou de $7,883 \pm 2,301$ no tempo 0 para $14,33 \pm 3,190$ no tempo 2.

Ressalta-se que, em condições ideais o grupo controle deveria resultar em uma resposta inflamatória mínima ou nula, sem aumento significativo na atividade de eosinófilos.

A observação de aumento significativo de eosinófilos no grupo de controle pode estar associada a diferentes fatores, incluindo a sensibilização cruzada não diagnosticada, como a existente com determinadas frutas (por exemplo, banana, kiwi e abacate) capaz de gerar uma resposta eosinofílica discreta sem manifestação clínica evidente (BREHLER, 1997). Outra possibilidade é a interferência de fatores experimentais, como o estresse celular durante o processamento (MEI et al., 2024), ou o ainda o tamanho reduzido da amostra, que potencializa o impacto de resposta atípicas.

5.3 Integração de resultados

As análises preliminares conduzidas nos estudos Allergisa 1 e Allergisa 2 indicaram um perfil favorável de segurança para látex tratado com tanino vegetal. A segurança dermatológica foi verificada por meio da aplicação direta do material na pele dos voluntários, com avaliação baseada na escala do Grupo Internacional de Pesquisa de Dermatite de Contato (ICDRG). Nenhum dos 50 participantes apresentaram sinais clínicos de irritação ou sensibilização, sendo todos classificados com escore 0, indicando completa ausência de reações cutâneas. Diante dos resultados desse estudo preliminar, o produto foi considerado dermatologicamente testado, sem potencial irritante, sensibilizante, fototóxico ou fotossensibilizante, nas condições em que foi avaliado.

As análises dermoclínicas utilizando o *patch test* com o látex tratado com tanino no segundo estudo demonstraram ausência de reatividade cutânea em todos os 24 voluntários avaliados nos primeiros minutos de aplicação até 48 horas de contato. A ausência de resposta logo nos primeiros minutos de aplicação demonstra que a hipersensibilidade imediata (tipo I) que depende da presença de mastócitos sensibilizados com IgE específico, não estava presente.

Ademais, a ausência de sinais clínicos de irritação ou sensibilização dérmica nas avaliações fotográficas realizadas nos tempos de exposição mais prolongado, sugerem que os mecanismos de hipersensibilidade tardia (tipo IV) não foram acionados nos voluntários.

Em conjunto, esses dados adicionados aos resultados da Allergisa sugerem fortemente que o látex tratado com tanino vegetal tem grande potencial para ser utilizado de forma tópica por indivíduos alérgicos e não alérgicos a esse produto.

6. CONCLUSÃO, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Os dados avaliados em conjunto mostraram que o LBN tratado com tanino vegetal possui grande potencial para ser utilizado por indivíduos com alergia ao látex, uma vez que não houve alterações clínicas dermatológicas e ativação de marcadores importantes presentes nas reações de hipersensibilidade dos tipos I e IV. Esses achados representam um avanço significativo na busca por alternativas mais seguras ao látex convencional, contribuindo diretamente para a diminuição dos riscos ocupacionais e hospitalares associado à exposição ao material.

Além do impacto na área da saúde, o desenvolvimento de um LBN tratado com tanino vegetal também promove benefícios ambientais e econômicos, ao empregar compostos de origem renovável e potencial reduzir a necessidade de substituição por polímeros sintéticos. Assim, o trabalho amplia seu alcance ao propor uma solução sustentável e viável tanto para o setor biomédico quanto para a indústria de materiais, reforçando a importância da integração entre inovação tecnológica, segurança humana e responsabilidade ambiental.

Embora os resultados obtidos neste estudo sejam promissores, algumas limitações metodológicas merecem destaques e podem orientar futuras investigações. Entre elas estão: a resposta imune em humano é dependente de características genéticas, status imune, imunidade prévia, fatores ambientais e hábitos de vida e nutricionais. Portanto, seria interessante aumentar o tamanho (n) amostral e realizar os testes em uma população mais heterogênea. Além disso, a pequena quantidade de pacientes nos tempos $t=9$ e $t=11$ limita a capacidade de generalização dos resultados tardios. A resposta da derme ao látex pode ocorrer após contato prolongado, podendo surgir vários dias depois do primeiro contato. Este estudo focou em momentos pontuais, considerando a dificuldade de obter o retorno dos pacientes em outros dias. Assim, seria interessante o monitoramento em tempos adicionais para avaliar reações tardias ou adaptações do sistema imune após exposição repetida ao LBN tratado.

Embora tenham sido avaliados biomarcadores importantes relacionados às respostas inflamatórias e alérgica (IgE total, IL-4, eotaxina e TNF), a análise foi restrita ao sangue circulante no local da aplicação.

Por fim, a caracterização físico-química mais detalhada do LBN tratado com tanino vegetal pode ser realizada em estudos complementares, associando os dados biológicos à composição, estrutura e possíveis modificações da matriz polimérica induzidas pelo tanino vegetal.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho seguiu a resolução PPGQ 001/2015 que estabelece procedimentos, prazos e normas para aprovação de bancas de defesa de projeto de mestrado, de dissertação, de Exame de Qualificação de Doutorado e de Tese de Doutorado (disponível no site: <http://www.ppgq.unb.br/normas>) e as recomendações das Normas Técnicas 10520 de 2023 e ABNT 14724 de 2023.

8. REFERÊNCIAS

AKSOY, H.; AKDENIZ, S.; KARAKURT, E. Prevalence of Type I Allergy to Latex and Type IV Allergy to Rubber Additives in Turkish Healthcare Workers. **Asthma Allergy Immunology**, v. 21, n. 2, p. 71-78, 2023. DOI: <https://doi.org/10.21911/aai.230>

ALLMERS, Henning. Occupational allergy to natural rubber latex (NRL). In: **KANERVA, Lasse et al.** (ed.). 3. ed. Cham: Springer, **2020**. DOI: 10.1007/978-3-319-68617-2_67

ANDRADE, K. L. et al. Latex and natural rubber: recent advances for biomedical applications. **Polímeros**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. e20210114, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0104-1428.20210114>

ASHERSON, G. L.; DIELI, F.; SIRECI, G.; SALERNO, A. Role of IL-4 in delayed type hypersensitivity. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 103, n. 1, p. 1–4, jan. 1996. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1996.845537. x.

BLACKLEY, D. C. Preparation of solutions, dispersions and emulsions for latex compounding. **Polymer Latices: Science and Technology Volume 3: Applications of latices**. Dordrecht: Springer Netherlands, 1997. p. 1–33.

BOONCHAI, Waranya; SIRIKUDTA, Wararat; IAMTHARACHAI, Pacharee; KASEMSARN, Pranee. Latex Glove–Related Symptoms Among Health Care Workers: A Self-Report Questionnaire-Based Survey. **Dermatitis®**, v. 25, n. 3, 2014. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatitis/Fulltext/2014/05000/Latex_Glove_Related_Symptoms_Among_Health_Care.7.aspx.

BORGES, T. K., ALVES, E. A., VASCONCELOS, H. A., CARNEIRO, F. P., NICOLA, A. M., MAGALHÃES, K. G., & MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. (2017). Differences in the modulation of reactive species, lipid bodies, cyclooxygenase-2, 5-lipoxygenase and PPAR- γ in cerebral malaria-susceptible and resistant mice. **Immunobiology**, 222(4), 604–619. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.11.010>

BOTAN, V., DOS SANTOS BORGES, T. K., ROCHA ALVES, E. A., CLAUDINO PEREIRA COUTO, S., BENDER KOHNERT SEIDLER, H., & MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. (2017). Enhanced activation of eosinophils in peripheral blood and implications for eosinophilic

esophagitis diagnosis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, 32(7), 1318–1327. <https://doi.org/10.1111/jgh.13710>

BOTTIER, Céline. Chapter Seven - Biochemical composition of *Hevea brasiliensis* latex: A focus on the protein, lipid, carbohydrate and mineral contents. *Em*: NAWROT, Robert (org.). **Latex, Laticifers and Their Molecular Components**. Advances in Botanical Research: Academic Press, 2020. v. 93p. 201–237. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.abr.2019.11.003>.

BOZKURT, G. *et al.* Latex sensitization and allergy in children with spina bifida in Turkey. **Child's Nervous System**, v. 26, p. 1735-1742, 2010

BRADLEY, J. R. TNF-mediated inflammatory disease. **The Journal of Pathology**, v. 214, n. 2, p. 149–160, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2287>.

BREHLER, R.; THEISSEN, U.; MOHR, C.; LUGER, T. “Latex-fruit syndrome”: frequency of cross-reacting IgE antibodies. **Allergy**, v. 52, n. 4, p. 404-410, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb01019.x>

BUENO, Adriano; SOL, Dirceu. Alergia ao látex : atualização Latex allergy : update. **Revista Brasileira de Alergia Imunopatologia**, v. 30, n. 6, p. 214–219, 2007.

CALICH, Vera Lucia Garcia; VAZ, Celideia A. Coppi. *Imunologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009, 323p.

CHUA, Xiuzhen; MOHAMED, Javid; VAN BEVER, Hugo Ps. Prevalence of latex allergy in spina bifida patients in Singapore. **Asia Pacific allergy**, v. 3, n. 2, p. 96–99, 2013. DOI: [10.5415/apallergy.2013.3.2.96](https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.96).

CREMER, R.; MENNICKEN, O. Longitudinal study on specific IgE against natural rubber latex, banana and kiwi in patients with spina bifida. **Klinische Padiatrie**, Germany, v. 223, n. 6, p. 352–355, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1273752](https://doi.org/10.1055/s-0031-1273752).

COELHO, C. P. Desempenho de ovinos da raça Santa Inês alimentados com silagens com diferentes concentrações de tanino. 2007. 50p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Itapetinga, 2007.

CORNISH, K., & Backhaus, R. A. (2003). Natural rubber biosynthesis and physiology: Perspectives integrating latex production and rubber quality. **Journal of Rubber Research**, 6(2), 85-99.

DE GROOT, H.; PATIWAEEL, J. A.; DE JONG, N.; BURDORF, A.; VAN WIJK, R. G. Research into sensitization and allergies to latex: results after 10 years of the use of powder-free latex gloves. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, v. 157, p. A5835, 2013.

EL-SAYED, Zeinab A.; EL-SAYED, Shereen S.; ZAKI, Rehab M.; SALAMA, Mervat A. Latex Hypersensitivity among Allergic Egyptian Children: Relation to Parental/Self Reports. **Pulmonary Medicine**, v. 2014, p. 629187, 2014. DOI: 10.1155/2014/629187. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/629187>.

FONACIER, Luz; NOOR, Irum. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 120, n. 6, p. 592–598, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120618301637>.

FRUTOS, P.; GIRIJA, S.; SÁNCHEZ, M.; FERNÁNDEZ, R. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 88, n. 1-2, p. 57-68, 2004.

GARG, Vaibhav; BROD, Bruce; GASPARI, Anthony A. Patch testing: Uses, systems, risks/benefits, and its role in managing the patient with contact dermatitis. **Clinics in Dermatology**, v. 39, n. 4, p. 580–590, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.03.005>.

GAWCHIK, S. M. Latex allergy. **The Mount Sinai Journal of Medicine**, New York, v. 78, n. 5, p. 759–772, 2011. DOI: 10.1002/msj.20281

GELL, P. G. H.; COOMBS, R. R. A. The classification of allergic reactions underlying disease. In: GELL, P. G. H.; COOMBS, R. R. A.; LACHMANN, P. J. (ed.). **Clinical Aspects of Immunology**. 1. ed. Oxford: Blackwell, 1963. p. 317–337.

GRAVES, Peter B.; TWOMEY, Carolyn L. The changing face of hand protection. *AORN Journal*, v. 76, n. 2, p. 248-258, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)61063-6](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)61063-6)

HAMILOS, D. L. The role of immunoglobulin E in upper airway disease. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833464be>.

JUNOI, Siriwan; CHISTI, Yusuf; HANSUPALAKA, Nanthiya. Optimal conditions for deproteinizing natural rubber using immobilized alkaline protease. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, Hoboken, v. 89, n. 7, p. 1105–1111, 2014. DOI: 10.1002/jctb.4304.

KEEGAN, A. D.; LEONARD, W. J.; ZHU, J. Recent advances in understanding the role of IL-4 signaling. **Faculty Reviews**, v. 10, p. 71, 2021. DOI: 10.12703/r/10-71.

KELLY, K; KURUP, V; REIJULA, K; FINK, J (1994). The diagnosis of natural rubber latex allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.93, n.5, p. 813–816,1994. doi:10.1016/0091-6749(94)90370-0

KONZ, Karen R.; CHIA, James K.; KURUP, Viswanath P.; RESNICK, Abe; KELLY, Kevin J.; FINK, Jordan N. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 95, n. 5, p. 950–954, 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70094-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70094-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674995700943>.

KOSE, Sukran; MANDIRACIOGLU, Aliye; TATAR, Bengu; GUL, Selma; ERDEM, Mehmet. Prevalence of Latex Allergy among Healthcare Workers in Izmir (Turkey). **Central European Journal of Public Health**, v. 22, n. 4, p. 262–265, 2014. Disponível em: <https://cejph.szu.cz/artkey/cjp-201404-0009.php>.

LAMBERTI, Monica et al. Molecular profile of sensitization in subjects with short occupational exposure to latex. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 28, n. 5, p. 841–848, 2015. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00413. Disponível em: <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00413>.

LISS, Gary M.; SUSSMAN, Gordon L. Latex sensitization: Occupational versus general population prevalence rates. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 35, n. 2, p. 196–200, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199902\)35:2<196::AID-AJIM12>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199902)35:2<196::AID-AJIM12>3.0.CO;2-Y).

LIU, Qiong-Ling; HE, Xiao-Zhen; LIANG, Ke; XIE, Rui; FANG, Hui-Ping; ZHU, Kun-Ju; FAN, Yi-Ming. Prevalence and risk factors for latex glove allergy among female clinical nurses: a multicenter questionnaire study in China. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, v. 19, n.1, p.29–34, 2013. DOI: 10.1179/2049396712Y.0000000012. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/2049396712Y.0000000012>.

LUCK, G. et al. Polyphenols, astringency and proline rich proteins. *Phytochemistry*, v.37, n.2, p.357-71, 1994.

MARTIN, D.; MARTIN, C.; ROJAS, J. Natural rubber latex: properties, production and application. *Journal of Polymers and Environment*, v. 22, p 65-76, 2014.

MEI, Zhongcheng; KHALIL, May A.; GUO, Yizhan; LI, Dongge; BANERJEE, Anirban; TAHERI, Mojtaba; KRATZMEIER, Christina M.; CHEN, Kelly; LAU, Christine L.; LUZINA, Irina G.; ATAMAS, Sergei P.; KANDASAMY, Sivaveera; KREISEL, Daniel; GELMAN, Andrew E.; JACOBSEN, Elizabeth A.; KRUPNICK, Alexander Sasha. Stress-induced eosinophil activation contributes to postoperative morbidity and mortality after lung resection. *Science Translational Medicine*, v. 16, n. 761, p. eadl4222, 21 ago. 2024. DOI: 10.1126/scitranslmed.adl4222.

MERCK MANUALS. *Overview of allergic and atopic disorders*. 2024. Disponível em: <https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic-autoimmune-and-other-hypersensitivity-disorders/overview-of-allergic-and-atopic-disorders>. Acesso em: 16 set. 2025.

MILLER, D. History of surgical gloves. **Journal of Hospital Infection**, v. 85, n. 3, p. 223–229, 2013. DOI: 10.1159/000358863

NACZK, Marian; SHAHIDI, Fereidoon. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 41, n. 5, p. 1523–1542, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.002>.

NAWAMAWAT, K.; SAKDAPIPANICH, J. T.; HO, C. C. Effect of Deproteinized Methods on the Proteins and Properties of Natural Rubber Latex during Storage. **Macromolecular Symposia**, v. 288, n. 1, p. 95–103, 2010.

NCUBE, Bhukumthetho; VAN STADEN, Johannes. **Tilting Plant Metabolism for Improved Metabolite Biosynthesis and Enhanced Human Benefit**. *Molecules*, 2015. DOI: 10.3390/molecules200712698.

NGUYEN, K.; KOHLI, A.; BYERS, M. Latex Allergy (Nursing). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

NUCERA, Eleonora; ARUANNO, Arianna; RIZZI, Angela; CENTRONE, Michele. **Latex allergy: Current status and future perspectives**. *Journal of Asthma and Allergy*, 2020. DOI: 10.2147/JAA.S242058.

OZKAYA, E.; COSKUN, Y.; TURKMENOGLU, Y.; SAMANCI, N. Prevalence of latex sensitization and associated risk factors in Turkish children with spina bifida. *Pediatric Surgery International*, v. 26, p. 535-538, 2010.

PASTORE, Floriano; PERES, Joao Bosco; KRAMER, Julia; GOMES, Natalia; PATERNO, Leonardo. Using vegetable tannin to preserve natural rubber latex and to decrease or suppress its allergic action. *Rubber World*, v. 257, n. 2, 2017.

PASTORE JÚNIOR, Floriano. Tratamento do látex de borracha natural com tanino vegetal. xxi, 112 f., il. Tese (Doutorado em Tecnologias Química e Biológica) - Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

PAUL, W. E.; SATI, S. The role of interleukin-4 and related cytokines in the regulation of immune responses. *Nature Reviews Immunology*, v. 8, n. 12, p. 923–935, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2416>.

PERRELLA, Frank W.; GASPARI, Anthony A. *Natural rubber latex protein reduction with an emphasis on enzyme treatment*. *Methods*, v. 27, n. 1, p. 77–86, 2002. DOI: 10.1016/S1046-2023(02)00055-5.

PIAZZA, S.; FUMAGALLI, M.; MARTINELLI, G.; et al. Hydrolyzable tannins in the management of Th1, Th2 and Th17 inflammatory-related diseases. *Molecules*, v. 27, n. 21, p. 7593, nov. 2022. DOI: 10.3390/molecules27217593.

PICHLER, W. J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy, Asthma & Proceedings*, v. 40, n. 6, p. 470–473, 2019. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4274

PHASWANA, S. M.; NAIDOO, S. The prevalence of latex sensitisation and allergy and associated risk factors among healthcare workers using hypoallergenic latex gloves at King Edward VIII Hospital, KwaZulu-Natal South Africa: a cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 3, 2013.

PINTO, Paula C. R.; SOUSA, Gabriel; CRISPIM, Filipe; SILVESTRE, Armando J. D.; NETO, Carlos Pascoal. Eucalyptus globulus Bark as Source of Tannin Extracts for Application in Leather industry. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 1, n. 8, p. 950–955, 2013. DOI: 10.1021/sc400037h.

RAJENDRAN, R.; RAJEEV, A.; KANNAN, R.; RAJEEV, A.; MATHEW, R. Prevalence and Patterns of Latex Glove Allergy among Healthcare Workers in a Tertiary Care Center in South India. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 13, n. 5, p. 502-507, 2022. DOI: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_263_21

RANDERS-PEHRSON J. **The Surgeons Glove**. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1960; pp 1-120.

RAO, P.; KNAUS, E. E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 2, p. 81s–110s, 2008.

RISENGA, S. M. *et al.* Latex allergy and its clinical features among healthcare workers at Mankweng Hospital, Limpopo Province, South Africa. **South African Medical Journal**, v. 103, p. 390-394, 2013.

ROTHENBERG, M. E. Eotaxin: a family of chemokines that direct eosinophil trafficking in asthma and allergic diseases. **Immunological Reviews**, v. 179, p. 120–131, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2001.790110.x>.

SALLUSTO, F.; MACKAY, C. R.; LANZAVECCHIA, A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. **Science**, v. 277, n. 5334, p. 2005–2007, 26 set. 1997. DOI: 10.1126/science.277.5334.2005

SANCHES SILVA, Ana; NABAVI, Seyed Fazel; SAEEDI, Mina; NABAVI, Seyed Mohammad B. T. Recent Advances in Natural Products Analysis (ORG.). Index. *Em*: Elsevier, 2020. p. 835–854. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816455-6.09991-1>.

SANTOS, G. E. O. Cálculo Amostral: calculadora on--line. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>. Acesso em: 25 abr. 2023.

SCHRÖPFER, Michaela; MEYER, Michael. Investigations Towards the Binding Mechanisms of Vegetable Tanning Agents to Collagen. **Research Journal of Phytochemistry**, v. 10, p. 58–66, 2016. DOI: 10.3923/rjphyto.2016.58.66.

SEN, Sumit; MABUNI, Clayton; WALSH, Donna. Development of a Methodology for Characterizing Commercial Chlorinated Latex Gloves. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 82, n. 3, p. 672-682, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.1895>.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 1, p. 41-58, 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.

SILANIKOVE, N.; PEREVOLOTSKY, A.; PROVENZA, F.D. Use of tannin-binding chemicals to assay for tannins and their negative postingestive effects in ruminants. **Animal Feed Science and Technology**, v.91, p.69-81, 2001.

SMITH, W. L.; LANGENBACH, R. Why there are two cyclooxygenase isozymes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 107, n. 12, p. 1491–1495, 2001.

STERN, Grete. Überempfindlichkeit Gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. **Klinische Wochenschrift**, v. 6, n. 23, p. 1096–1097, 1927. DOI: 10.1007/BF01890315.

STONE, K. D.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2 Suppl 2, p. S73–S80, 2010.

SUPAPVANICH, C.; POVEY, A. C.; DE VOCHT, F. Respiratory and dermal symptoms in Thai nurses using latex products. *Occupational Medicine (London)*, v. 63, p. 425-428, 2013.

TURJANMAA, K.; ALENIOUS, H.; MÄKINEN-KILJUNEN, S.; REUNALA, T.; PALOSUO, T. Natural rubber latex allergy. **Allergy**, v. 51, n. 9, p. 593–602, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04678.x>.

UNSEL, M.; METE, N.; ARDENIZ, O.; SIN, A.; GÜLBAHAR, O.; KOKULUDAĞ, A. Diagnostic value of specific IgE analysis in latex allergy. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 158, n. 3, p. 281-287, 2012. DOI: 10.1159/000332929.

UPTON, J.; SMITH, W.; JONES, D. Update on latex allergy: New insights into an old problem. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 13, p. 1-10, 2020.

VALLS, A.; PASCUAL, C. Y.; CABALLERO, M. T.; MARTÍN ESTEBAN, M. Alergia al látex. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 32, n. 5, p. 295–305, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(04\)79258-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(04)79258-7).

VANGVEERAVONG, M.; SIRIKUL, J.; DAENG SUWAN, T. Latex allergy in dental students: a cross-sectional study. *Journal of the Medical Association of Thailand*, v. 94, supl. 3, p. S1-S8, 2011.

WANG, Yueqiong **et al.** Effect of Proteins on the Vulcanized Natural Rubber Crosslinking Network Structure and Mechanical Properties. **Polymers**, Basel, v. 16, n. 21, p. 2957, 2024. DOI: 10.3390/polym16212957.

YIP, E.; CACIOLI, P. The manufacture of gloves from natural rubber latex. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 110, n. 2, p. S3-S14, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124499>

YEANG, H. Y.; ARIF, Siti Arijia M.; YUSOF, Faridah; SUNDERASAN, E. Allergenic proteins of natural rubber latex. **Methods**, v. 27, n. 1, p. 32–45, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1046-2023\(02\)00049-X](https://doi.org/10.1016/S1046-2023(02)00049-X).

ZAJKOWSKA, M.; MROCZKO, B. From allergy to cancer—clinical usefulness of eotaxins. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 1, p. 128, 2021. DOI: 10.3390/cancers13010128.

ZAPROMETOV, M. N. CHAPTER 5 - Tannins, Lignans, and Lignins. *Em: CONSTABEL, FRIEDRICH; VASIL, INDRA K. B. T. Phytochemicals in Plant Cell Cultures* (org.): Academic Press, 1988. p. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-715005-5.50012-1>.

ZUANAZZI, J.A.S. Flavonóides. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 2.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p.489-640

9. ANEXOS

9.1 Anexo I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa Estudo da alergenicidade do látex de borracha natural tratado com tanino vegetal, sob a responsabilidade dos pesquisadores Floriano Pastore Júnior, Tatiana Karla dos Santos Borges e Ciro Martins Gomes. O projeto trata de um estudo clínico para testar se o látex de borracha natural tratado com tanino vegetal não causa alergia.

O objetivo desta pesquisa é verificar se o látex de borracha natural tratado com tanino vegetal não causa alergia aos indivíduos que já possuem esta alergia, solucionando um problema de saúde mundial.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio do teste de contato ou *patch test*, no qual a equipe treinada fixará um adesivo com o filme de látex no antebraço (dorso esquerdo). Este adesivo ficará em contato com a pele por 48h e após este período será realizada uma verificação da pele. Ainda será coletado seu sangue por meio de pequena punção no braço no dia da aplicação do teste e no dia da retirada do adesivo. Após sete dias, o(a) senhor(a) voltará ao hospital para a equipe fixar outro adesivo no antebraço direito (dorso direito) que ficará por mais 48h e então será realizada outra verificação na pele. O ensaio e a coleta de sangue serão realizados no Ambulatório de Dermatologia, localizado no Hospital Universitário de Brasília, durante data combinada com os voluntários com um tempo estimado de 30 minutos para fixação. Em seguida, você precisará ficar 30 minutos em observação e, após 48 horas, deverá retornar ao hospital para remoção do adesivo, realizando esse mesmo procedimento após 7 dias.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos, porém podem ocorrer possíveis irritações dermatológicas locais como: coceira, vermelhidão e sensibilização, que desaparecem com a retirada do adesivo ou, caso ocorra incômodo maior, o médico responsável irá indicar uma pomada antialérgica. No local da punção pode ocorrer desconforto que cessa após o procedimento. Caso ocorra hematoma no local da punção, esse desaparece naturalmente no curso de 2 a 3 dias. Devido a natureza pouco invasiva do *patch test*, não são esperadas reações alérgicas graves, como anafilaxia. Ainda assim, o voluntário

será monitorado durante 30 minutos no ambulatório após a aplicação, visto que reações possíveis ocorrem em um curto intervalo após a exposição.

Há também o risco mínimo de quebra de sigilo de dados nominais dos voluntários.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para solucionar um problema de saúde mundial, melhorando a qualidade de trabalho de profissionais que trabalham constantemente com itens de borracha natural como luvas e/ou que possuam algum tipo de reação alergia.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que o(a) senhor(a) tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados pessoais, biológicos e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Nathália Shinzato, no telefone (61) 98327-0974 disponível inclusive para ligação a cobrar. (nathaliasetu@gmail.com). Ou para Floriano Pastore, no Instituto de Química no telefone (61) 99973-2033, disponível inclusive para ligação a cobrar (fpastorej@gmail.com)

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira. O

CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de

9.2 Anexo II- Característica dos pacientes-voluntários do estudo clínico principal (tópico 5.2)

Tabela 20- Característica dos pacientes-voluntários do estudo clínico principal (tópico 5.2)

Voluntário	Grupo*	Gênero	Idade	Observação
2	Controle	F	30	
3	Controle	F	28	
4	Intervenção	F	42	
6	Intervenção	F	31	
7	Controle	F	39	
8	Intervenção	F	27	
9	Controle	F	19	
10	Controle	F	19	
11	Controle	M	20	
12	Controle	F	23	
13	Intervenção	F	23	
14	Controle	F	23	
15	Intervenção	F	60	
16	Controle	F	40	
17	Controle	F	37	
18	Controle	F	45	
19	Controle	F	30	
20	Controle	F	37	
24	Controle	M	21	
25	Controle	F	21	
26	Intervenção	F	23	
27	Intervenção	M	38	
28	Intervenção	F	36	
29	Intervenção	F	54	

Fonte: Autora.

*Grupo controle: não possui alergia ao látex de borracha natural; Grupo intervenção: possui alergia ao látex de borracha natural

9.3 Anexo III- Registro fotográfico dos pacientes voluntários

Grupo controle

Paciente	t=0	t=2	t=9	t=11
2				
3				
7				
9				
10				

Paciente	t=0	t=2	t=9	t=11
11				
12				
14				
16				
17				

Paciente	t=0	t=2	t=9	t=11
18			-	-
19				
20			-	-
24			-	-
25			-	-

Grupo de intervenção

Paciente	t=0	t=2	t=9	t=11
4			-	-
6			-	-
8				
13				
15			-	

Paciente	t=0	t=2	t=9	t=11
26			-	-
27				
28				
29				

Fonte: Autora.

9.4 Anexo IV- Avaliação de Eosinófilos

Tabela 21- Caracterização dos eosinófilos dos pacientes no tempo 0 e 2 de acordo com suas características: Não ativado (NA), Ativado (A), Espreado (E), Pseudópodes isolados (PI), Pseudópodes múltiplos (PM), Grânulos grandes (GG), Grânulos pequenos (GP), Grânulos isolados (GI) e Vacúolos (V)

Pacientes	A t=0	NA t=0	E	PI	PM	GP	GG	GI	V	A t=2	NA t=2	E	PI	PM	GP	GG	GI	V
12	8	92	5	6	0	2	0	1	0	78	22	24	37	7	14	9	10	32
14	2	58	0	2	0	1	0	1	0	4	67	0	3	0	3	0	2	0
16	3	97	1	1	0	1	1	0	0	37	63	29	8	4	19	3	3	1
17	3	97	3	0	0	0	0	0	0	8	92	1	3	4	1	0	0	0
18	6	94	6	2	1	2	1	0	0	29	71	18	11	5	11	4	8	0
25	8	92	3	1	4	0	0	0	1	31	61	3	19	5	7	1	1	3
4	29	29	19	8	3	10	3	3	0	38	62	32	11	7	6	1	3	1
6	11	89	5	6	0	0	0	0	1	35	65	24	11	2	3	0	1	1
8	3	97	24	11	2	3	0	1	1	22	38	15	6	3	4	4	4	0
13	47	53	4	6	0	2	3	1	3	30	70	14	12	5	5	6	4	3
15	25	75	2	16	4	4	1	4	7	57	43	40	15	4	9	4	14	5
26	55	45	50	30	6	6	4	7	8	51	49	23	26	9	20	5	4	9
28	35	65	34	14	2	3	1	4	0	19	81	17	2	7	3	1	3	1
29	58	42	30	25	2	14	5	1	30	19	81	4	14	3	9	1	2	6

Fonte: Autora.

Tabela 22- Caracterização dos eosinófilos dos pacientes no tempo 9 e 11 de acordo com suas características: Não ativado (NA), Ativado (A), Espreado (E), Pseudópodes isolados (PI), Pseudópodes múltiplos (PM), Grânulos grandes (GG), Grânulos pequenos (GP), Grânulos isolados (GI) e Vacúolos (V).

Pacientes	A t=9	NA t=9	E	PI	PI	GP	GG	GI	V	A t=11	NA t=11	E	PI	PI	GP	GG	GI	V
13	45	55	33	15	7	1	3	5	1	40	60	35	9	6	7	7	4	0
28	35	65	2	11	2	12	7	6	21	86	14	46	24	4	27	6	42	10
29	22	78	20	9	6	5	3	3	2	39	61	22	15	3	4	2	5	0

Fonte: Autora.

9.5 Anexo V- Resultados completos

Tabela 23- Resultado de eotaxina, IgE total, TNF, COX-1 e COX-2 no tempo 0 e 2.

Pacientes	Grupo	eotaxina t=0 (pg/mL)	eotaxina t=2 (pg/ mL)	IgE t=0 (pg/ mL)	IgE t=2 (pg/ mL)	IL-4 t=0 (pg/ mL)	IL-4 t=2 (pg/ mL)	COX1 MFI t=0	COX 1 MFI t=2	COX 2 MFI t=0	COX 2 MFI t=2
2	Controle	77,3	70,78	2,97	3,04	3,66	3,62	376	357	445	429
3		136,61	94,89	2,45	2,42	3,57	3,53	337,5	351,5	389,5	435,5
7		74,43	106,31	83,01	93,56	3,51	3,46	361	330,5	403	392,5
9		67,4	77,22	18,73	21,47	3,53	3,55	313	276	486	448
10		109,15	98,25	65,5	64,29	3,9	3,53	321	316	513	432
11		68,92	65,92	131,96	130,29	3,73	3,79	327	331	479	460
12		146,77	96,11	24,28	17,7	3,66	3,86	344,5	364	567	486,5
14		77,08	113,22	1,48	1,59	3,81	3,68	339	385	390,5	425,5
16		126,27	140,79	76,94	72,28	3,84	3,81	355	355	441	483
17		74,23	67,57	199,05	190,61	3,86	3,9	276	370,5	504,5	352
18		65,44	66,92	56,48	54,15	3,55	3,36	394,5	382	430,5	467,5
19		72,13	77,8	81,92	85,53	4,24	4,5	343	423,5	479,5	396
20		101,84	81,43	24,91	24,32	3,51	3,69	389	391,5	462,5	393
24		34,12	36,01	87,3	85,91	3,79	3,38	402,5	372	507,5	421,5
25		22,64	24,42	51,87	49,72	3,47	3,36	386	413	480	442,5
4	Intervenção	128,38	112,2	3,8	3,86	3,29	3,27	364	338,5	403,5	412
6		138,26	153,1	9,86	7,81	3,29	3,44	386,5	313,5	509	454,5
8		129,44	130,94	5,72	5,23	3,6	3,71	359,5	298,5	475	424,5
13		68,9	75,27	170,71	219,72	3,49	3,68	335	318,5	453,5	464,5
15		72,08	83,2	20,37	25,54	3,47	3,62	386,5	370	480,5	500
26		29,1	28,28	195,12	186,77	3,71	3,46	331,5	402	480	460,5
27		154,59	174,93	133,76	121,21	3,58	3,55	365	486,5	381	450
28		86,53	80,44	69,15	66,94	3,33	3,55	346,5	376,5	399	398
29		95,27	171,71	103,13	178,57	3,47	3,75	336,5	349	453	421,5

Fonte: Autora.

Tabela 24- Resultado de eotaxina, IgE total, TNF, COX-1 e COX-2 no tempo 9 e 11.

Pacientes	Grupo	eotaxina t=9 (pg/mL)	eotaxina t=11 (pg/mL)	IgE t=9 (pg/mL)	IgE t=11 (pg/mL)	IL-4 t=9 (pg/mL)	IL-4 t=11 (pg/mL)	COX1 MFI t=9	COX 1 MFI t=11	COX 2 MFI t=9	COX 2 MFI t=11
13	Intervenção	69,97	97,25	212,42	225,41	3,37	3,37	332	294	507	541
27		26,74	27,96	193,74	223,94	4,14	4,36	429	351,5	428	443,5
28		86,15	79,02	62,15	68,93	2,85	2,95	342,5	389,5	391	366,5
29		77,52	80,02	114,33	95,37	3,24	2,99	387	301	432	421

Fonte: Autora.

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

11 de Novembro de 2025
Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Assinatura do/a discente: Nathália Shinzato

Programa: Programa de Pós-Graduação em Química

Nome completo: Nathália Setsy Uemura Shinzato

Título do Trabalho: Estudo da Alergenicidade do látex de borracha natural tratada com tanino vegetal

Nível: ☒ Mestrado ☐ Doutorado

Orientador/a: Floriano Pastore Júnior