

## Asma por sulfitos. Sulfite sensitive asthma.

*Pierre d'Almeida Telles Filho<sup>1</sup>, Agnaldo José Lopes<sup>2</sup>.*

### RESUMO

Uma em cada 100 pessoas é sensível aos sulfitos, assim como 4 a 8% dos pacientes com asma. A reação adversa mais comum ao SO<sub>2</sub> e a outros sulfitos, no homem, é a broncoconstrição, particularmente em um subgrupo de asmáticos sensíveis aos sulfitos (ASS), geralmente com asma severa. Cerca de 30% das reações são observadas em não-asmáticos. Geralmente, os pacientes com sintomas respiratórios ao poluente aéreo dióxido de enxofre são potencialmente mais suscetíveis aos sulfitos. Outras manifestações relatadas incluem anafilaxia, urticária, angioedema, rubor, hipotensão, náuseas diarreia e parestesias. Os sulfitos estão presentes naturalmente em vários alimentos e são utilizados, há séculos, como potentes agentes redutores para vários produtos nutritivos, visando inibir o processo oxidativo associado com a deterioração dos alimentos. Os sulfitos são utilizados pela indústria farmacêutica, devido às suas propriedades antioxidantes e pelo seu poder antibacteriano e antifúngico. Dentre os medicamentos, deve ser ressaltada a sua utilização em anestésicos, sendo o bissulfito de sódio ou o metabissulfito sódico encontrados em todos os tubetes de anestésico local de uso odontológico, que contêm vasoconstritores (adrenalina, levonordefrina).

Os pacientes com asma sensíveis aos sulfitos necessitam, em sua grande maioria, da utilização de corticóides por longo prazo. A evolução da doença é muito semelhante à da asma por aspirina. A cessação da ingestão de sulfitos evita acidentes mais graves, mas não modifica o curso evolutivo da doença.

**Descritores:** asma; sulfitos; sensibilidade aos sulfitos.

### ABSTRACT

One in a hundred people is sensitive to sulfites as well as 4 to 8% of patients with asthma. The most common adverse reaction to SO<sub>2</sub> and to other sulfites in people is the bronchoconstriction, particularly in a subgroup of asthmatic people sensitive to sulfites (ASS), usually with severe asthma. Around 30% of the reactions are noticed in non-asthmatic people. Generally patients with respiratory symptoms caused by sulphur dioxide found in environmental air-pollution are potentially more susceptible to sulfites. Other stated manifestations include: anaphylaxis, urticaria, angioedema, rubor, hypotension, nausea, diarrhea and paresthesias.

Sulfites are naturally present in various kinds of food and have, for centuries, been used as potent reducing agents in several types of food and beverage aiming to inhibit the oxidative process associated with food deterioration. Sulfites are widely used in pharmaceutical industry thanks to their antioxidant properties and to their antibacterial and antifungal power. Among the countless medicines, it is worth pointing out the use of sulfites in anesthetics, being sodium bisulfite or sodium metabisulfite found in all dental local-anesthetic vials, which contain vasoconstrictors (epinephrine, levonordefrin).

Patients with sulfite sensitivity asthma need, in their great majority, the use of corticosteroids for a long period of time. The evolution of the disease is very similar to that of asthma caused by aspirin. Ceasing the ingestion of sulfites avoids more serious accidents but does not change the evolutionary course of the disease.

**Keywords:** asthma; sulfite; sulfite sensitivity.

1. Médico pneumologista. Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital Evangélico do Rio de Janeiro.

2. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Não existe conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Pierre d'Almeida Telles Filho. Rua Almirante Cochrane, 46/902, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 20550-040.  
Tel: 55 (21) 2568 0630; Fax: 55 (21) 2254 6802; e-mail: patf4444@openlink.com.br.

## INTRODUÇÃO

Segundo o FDA (Food and Drug Administration), uma em cada 100 pessoas é sensível aos sulfitos, assim como 4 a 8% dos pacientes asmáticos.<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das ações de controle sanitário na área de alimentos, visando a proteção à saúde da população, tornou-se indispensável o estabelecimento de regulamentos técnicos sobre aditivos em alimentos, com vistas a minimizar os riscos à saúde humana. Foram estabelecidas, inicialmente pelo FDA, pela Comunidade Econômica Européia, no Brasil pela atual ANVISA e,

mais recentemente, pelo Mercosul, certas normas sobre os sulfitos, que vigoram até hoje:<sup>1</sup>

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

Existem oito nomes pelos quais os sulfitos são encontrados como conservantes: dióxido sulfúrico (SO<sub>2</sub>), sulfito sódico (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), bissulfito de sódio (NaHSO<sub>3</sub>), bissulfito de potássio (KHSO<sub>3</sub>), metabissulfito de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), metabissulfito de potássio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), bissulfito de cálcio e sulfito ácido de cálcio. Os sulfitos, bissulfitos e metabissulfitos são formas químicas secas do gás dióxido sulfúrico.

## PATOGÊNESE

A reação adversa mais comum ao SO<sub>2</sub> e a outros sulfitos, no homem, é a broncoconstrição, particularmente em um subgrupo de asmáticos sensíveis aos sulfitos (ASS), geralmente com asma severa. Cerca de 30% das reações são observadas em não-asmáticos. Geralmente, os pacientes com sintomas respiratórios ao poluente aéreo dióxido de enxofre são potencialmente mais suscetíveis aos sulfitos. Outras manifestações relatadas incluem anafilaxia, urticária, angioedema, rubor, hipotensão, náuseas diarréia e parestesias.<sup>4</sup>

O mecanismo pelo qual os sulfitos provocam a broncoconstrição ainda é controverso. Em certos indivíduos com ASS, concentrações menores do que 1 ppm de SO<sub>2</sub> são capazes de determinar importantes quedas do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>).<sup>5</sup> Em indivíduos com asma, a hipersensibilidade induzida pelo SO<sub>2</sub> parece ser mediada via receptores subepiteliais colinérgicos aferentes, presentes na árvore brônquica.<sup>6,7</sup>

A broncoconstrição ocorre com maior frequência após a inalação/aspiração de SO<sub>2</sub> do que após a sua ingestão, tanto em indivíduos com asma como em não-asmáticos. O broncoespasmo parece estar relacionado à inalação do SO<sub>2</sub> liberado na boca ou no estômago. É possível que a inalação de SO<sub>2</sub> possa ocorrer imediatamente após episódios de eructação. A quantidade

de  $\text{SO}_2$  gerada pelos sulfitos em dissolução depende do pH e da temperatura. O ambiente quente e ácido da boca e do estômago favorece esta produção (Figura 1). Em condições ácidas (saliva e suco gástrico) e à temperatura corporal os sulfitos são prontamente convertidos em ácido sulfuroso e dióxido de enxofre. O mecanismo "seletivo" desencadeante pode estar relacionado ao padrão respiratório durante a mastigação, deglutição ou eructação, em conjunção com o grau de hiper-responsividade brônquica do paciente.<sup>8</sup> As reações aos sulfitos são doses dependentes e ocorrem cerca de cinco minutos após a inalação ou uso parenteral, e 30 minutos após a sua ingestão. No conteúdo gástrico, Allen e Delohery<sup>9</sup> detectaram concentrações de 4-50 ppm em cinco indivíduos após teste de provocação oral com 25 ou 50 mg de metabissulfito.

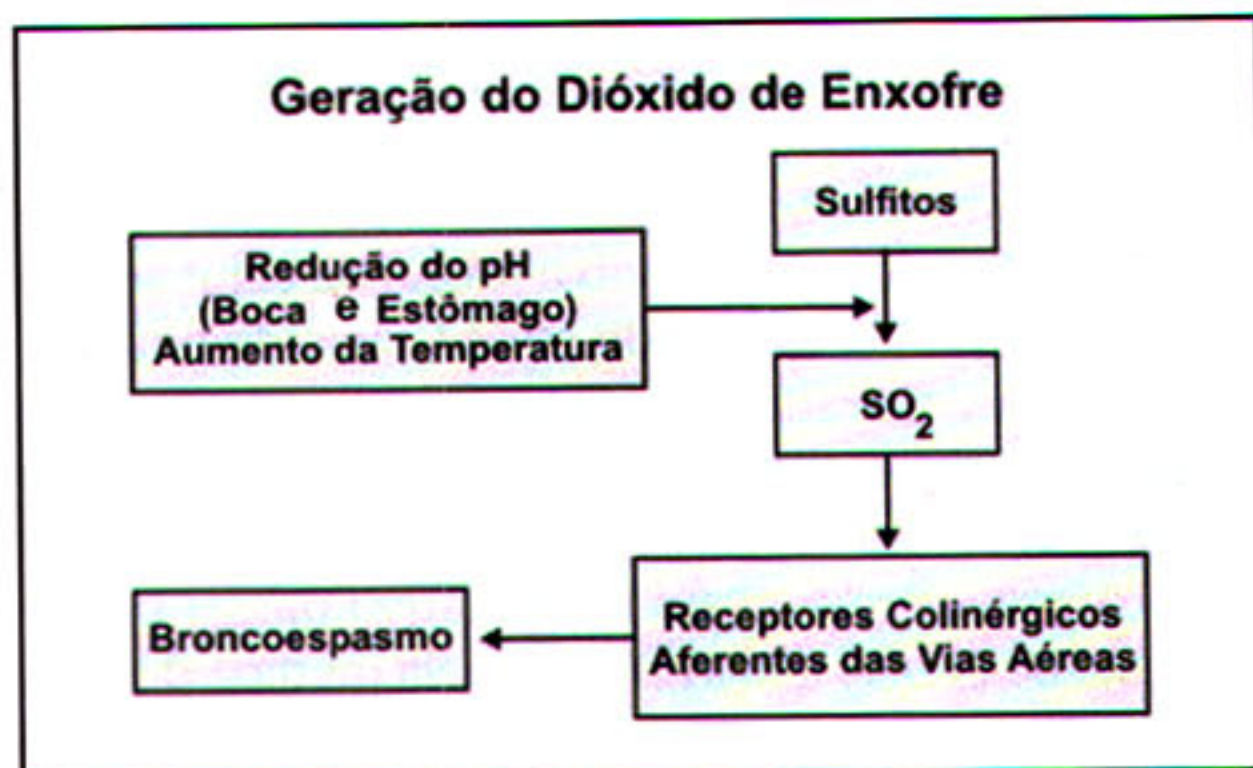


Figura 1 – Geração do dióxido de enxofre

Na boca, a utilização de colutório contendo mais de 100 mg de metabissulfito sódico (MBS) em 30 ml de solução de ácido cítrico, através de bochechos e gargarejos, resultou em queda > 20% do  $\text{VEF}_1$ , em 9 de 15 pacientes com asma. O mesmo procedimento, efetuado nos que reagiram inicialmente, foi repetido, em uma segunda etapa, sem que se permitisse aos pacientes respirar durante o procedimento. Nenhum apresentou, desta vez, queda no  $\text{VEF}_1$ .<sup>9</sup>

Embalagens hermeticamente fechadas de alimentos que contêm sulfitos, quando de sua abertura, podem liberar o conteúdo gasoso da substância, como descrito por Werth<sup>10</sup>, que relatou o caso de um paciente que apresentara broncoespasmo após a inalação de gás que se desprende de um pacote de damasco seco. Este mesmo indivíduo, entretanto, não evidenciava nenhuma reação quando de teste oral de provocação com 50 mg de MBS.

Freedman<sup>11</sup> avaliou 272 pacientes com asma e relatou broncoconstrição em 30 (11%) após ingestão de suco de laranja contendo na solução o  $\text{SO}_2$ . Testes de provocação foram efetuados em 14 destes, utilizando uma única dose de 25 mg de MBS (100 ppm em solução ácida). Em oito pacientes ocorreu queda de no mínimo 12% do  $\text{VEF}_1$  (média 37%), entre 2 e 25 minutos (média 5 min). Nesta publicação<sup>11</sup> há também o relato de que, em um copo com uma solução de 70

ppm de  $\text{SO}_2$  em água, o espaço de ar 3 cm acima da superfície líquida contém 1 ppm de  $\text{SO}_2$  à temperatura ambiente. Tal concentração é capaz de determinar broncoconstrição em alguns pacientes com asma.<sup>5</sup>

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

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

Durante o metabolismo de qualquer aminoácido que contenha enxofre ocorre a geração de sulfito. Na Figura 2 é sumarizada a via metabólica endógena da produção intracelular do sulfito. O sulfito é oxidado *in vivo* para sulfato, através de rápida reação catalisada pela enzima sulfito-oxidase, localizada no espaço intermembranoso mitocondrial. Esta enzima tem sido bem caracterizada como um dímero, com peso molecular de 122.000 dáltons, e dependente de um cofator molibdênio. A concentração celular dos sulfitos é muito pequena para ser medida. Acredita-se que a sua produção endógena seja de aproximadamente 1.000 mg/dia, completamente oxidada pela enzima sulfito-oxidase. Esta enzima, ubíqua, está largamente distribuída nos tecidos de mamíferos, apresentando maior atividade no fígado, coração e rins.<sup>14</sup> O fígado é a sua principal fonte, porém, em estudos animais<sup>15</sup>, sua atividade pôde ser detectada no epitélio das grandes vias aéreas, ainda que em menor intensidade do que no fígado.

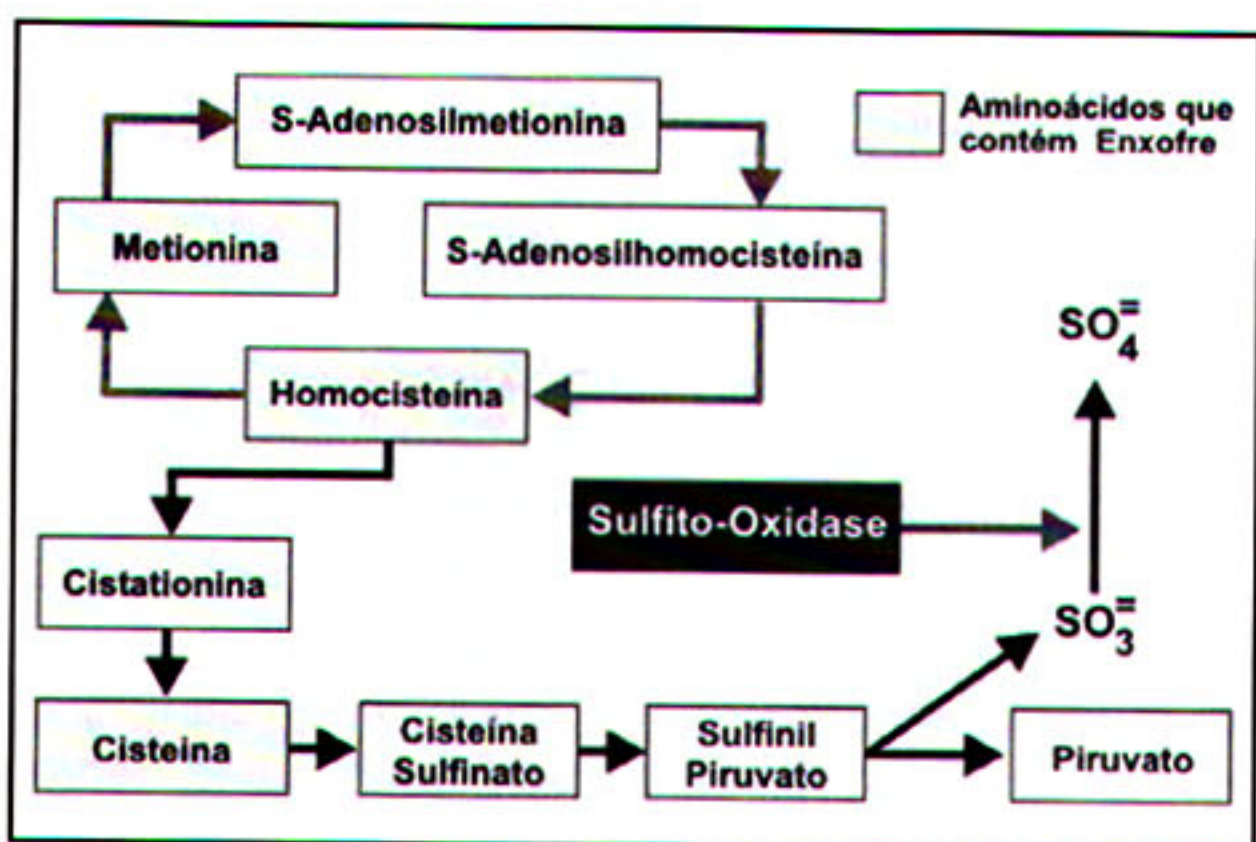


Figura 2 – Produção intracelular de sulfitos. A oxidação do sulfito na última reação via oxidativa é catalisada pela enzima sulfito-oxidase.

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

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

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

Dentre os medicamentos deve ser ressaltada a sua utilização em anestésicos, sendo o bissulfito de sódio ou o metabissulfito de sódio encontrados em todos os tubetes de anestésico local de uso odontológico, que contêm vasoconstritores (adrenalina, le-

vonordefrina). As concentrações variam de 0,15 a 2,0 mg. Huang e Fraser<sup>20</sup> descreveram reações de hipersensibilidade aos sulfitos em concentrações de 0,6 a 0,9 mg, quantitativo facilmente alcançado com injeções de 1-2 ml de anestésico local. Estes autores acreditam que estas quantidades de sulfitos nos anestésicos de uso odontológico constituem séria ameaça aos pacientes asmáticos. A utilização de anestésicos locais com vasoconstritores é formalmente contraindicada na asma grave, em pacientes dependentes de corticóide.

### DIAGNÓSTICO

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

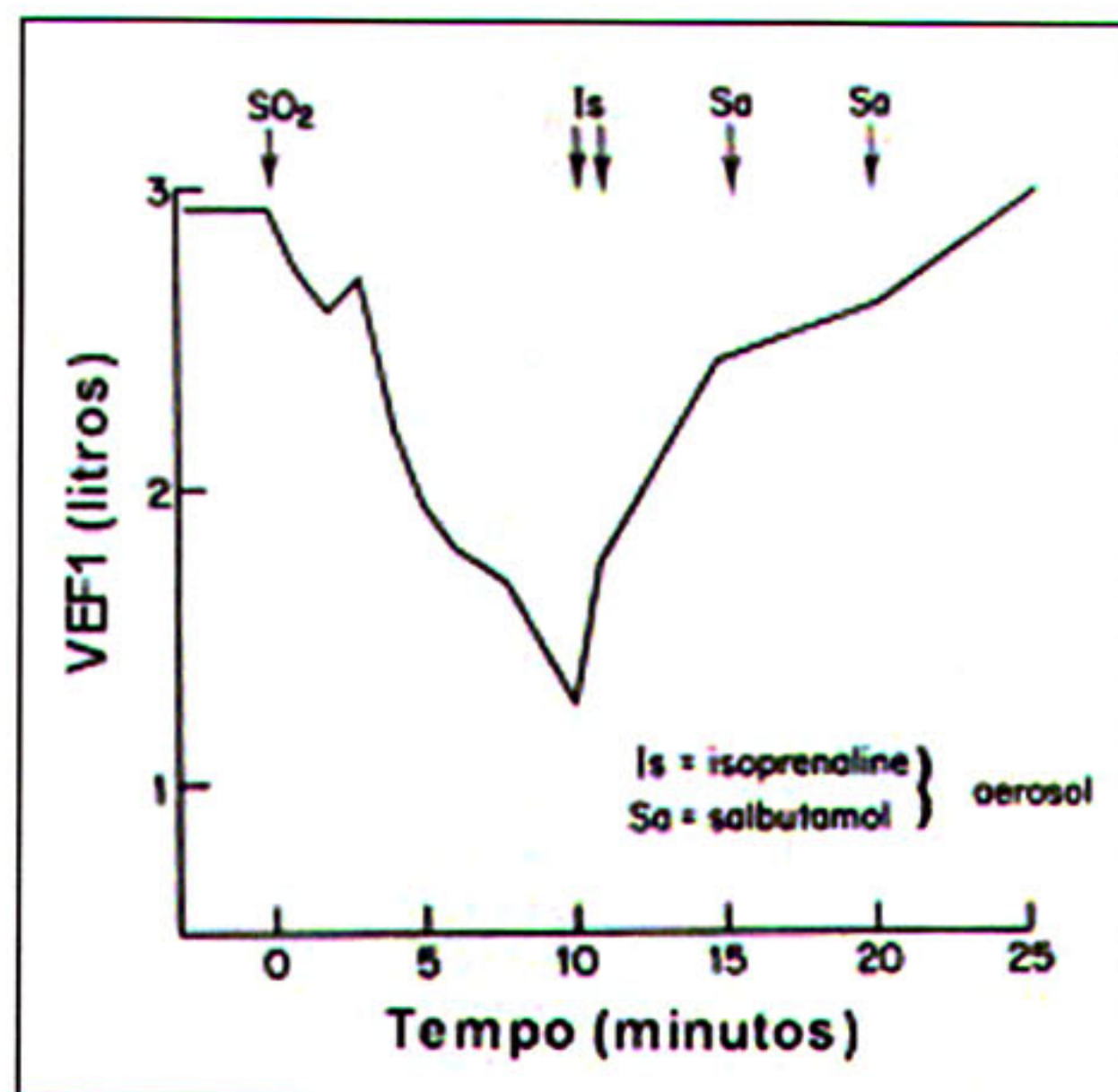


Figura 3 – Broncoespasmo de início rápido em jovem de 16 anos após ingestão de 25 mg de SO<sub>2</sub> em 250 ml de água (Adaptado da referência 11).

Quadro 1 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio através de Cápsulas ou Solução Oral Neutra (Adaptado da referência 22).

- Suspender  $\beta$ 2-agonistas cerca de 8 horas antes das provas de função pulmonar.
- Avaliar o VEF<sub>1</sub> – O VEF<sub>1</sub> deve ser  $\geq 70\%$  do teórico e  $\geq 1.500$  ml em adultos. O teste está contra-indicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para as crianças.
- Teste de Provocação – Estudo cego
- Administrar placebo sob a forma de cápsulas (açúcar em pó). Medir o VEF<sub>1</sub>.
- Administrar cápsulas de metabissulfito de potássio contendo 1, 5, 25, 50, 100 e 200 mg, a intervalos de 30 minutos. Medir o VEF<sub>1</sub> 30 minutos após cada dose ou se o paciente apresentar sintomas.
- Se não houver resposta, administrar 1, 10 e 25 mg de metabissulfito de potássio em solução açucarada a intervalos de 30 minutos. Medir VEF<sub>1</sub> após cada dose, ou se ocorrer sintomas. Um teste é considerado positivo se ocorrer uma queda do VEF<sub>1</sub>  $\geq 20\%$ .
- Teste de Provocação – Estudo duplo-cego
- Efetuar o teste de provocação e placebo em dias separados, por randomização.
- Dia "Placebo" — administrar apenas açúcar em cápsulas ou solução. Medir o VEF<sub>1</sub> 30 minutos após cada dose, ou se ocorrer sintomas.
- Dia "Provocação" — Mesmo protocolo do estudo cego.

Quadro 2 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio Utilizando Solução Oral Ácida

- Suspender  $\beta$ 2-agonistas cerca de 8 horas antes das provas de função pulmonar.
- Avaliar o VEF<sub>1</sub> – O VEF<sub>1</sub> deve ser  $\geq 70\%$  do teórico e  $\geq 1.500$  ml em adultos. O teste está contra-indicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para as crianças.
- Teste de Provocação com Metabissulfito de Potássio
- Dissolver 0,1 mg de metabissulfito de potássio em 20 ml de limonada sem sulfito. Manter a solução por 10 - 15 segundos na boca, engolindo-a em seguida.
- Medir o VEF<sub>1</sub> 10 minutos após a primeira dose. Administrar a intervalos de 10 minutos, 0,5, 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75 e 100 mg/20 ml da solução. Medir o VEF<sub>1</sub> 10 minutos após cada dose progressiva. - Um teste será considerado positivo se ocorrer queda do VEF<sub>1</sub>  $\geq 20\%$ .

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

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

1. Verificar sempre na embalagem do produto a presença ou não da substância;
2. Evitar comprar alimentos e bebidas que notoriamente

## REFERÊNCIAS

1. Papazian R. Sulfites: safe for most, dangerous for some. FDA Consumer Magazine 1996;30:10.
2. Kochen J. Sulfur dioxide. A respiratory tract irritant, even if ingested. Pediatrics 1973;52:145-6.
3. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. Ann Allergy 1976;37:180-2.
4. NIH1984. Adverse reactions to food. American Academy of Allergy and Immunology, Committee on Adverse Reactions to

te contenham sulfitos como frutas secas, vegetais enlatados, vinhos etc. (Quadro 3);

3. Se pretender comer batatas solicitar batata assada, evitando as fritas, *chips* e palha, ou qualquer prato que utilize batatas previamente descascadas;
4. Sempre que comer fora levar *spray* de  $\beta$ 2-agonista. Se já tiver no passado apresentado reação alérgica cutânea urticariforme ou simples prurido, ter sempre consigo anti-histamínico ou mesmo adrenalina para se auto-administrar (Epipen®). Os alimentos preparados em restaurantes podem conter de 100 a 400 mg de sulfitos (não incluídos – cerveja e vinho).

Quadro 3 — Alimentos que Podem Apresentar Sulfitos (Lista Parcial)

- Bebidas alcoólicas:** Vinhos, cervejas.
- Artigos de padaria:** Pães que contenham condicionador de massa, biscoitos, bolachas, tortas, pizza, pão de milho, waffles.
- Bebidas:** Bebidas que contenham açúcar ou xarope de milho, bebidas de frutas cítricas, sucos de fruta congelados, enlatados ou engarrafados.
- Condimentos:** Raiz-forte, mostarda, pepinos em conserva, azeitonas, vinagre de vinho.
- Laticínio:** Alimentos de queijo processado (requeijão).
- Comidas secas:** Ervas, temperos e frutas secas.
- Peixes, crustáceos e moluscos: Camarão fresco, mexilhões, bacalhau seco, enlatados de moluscos, de camarão, de lagosta e de caranguejo.
- Frutas:** Uvas frescas, frutas secas (inclusive passas e ameixas secas e frutas que não "descoram"), enlatados de frutas e sucos, cerejas de marasquino.
- Gelatinas, recheios, glacês:** Recheios de fruta, gelatina com e sem sabor, geléias, glacês.
- Produtos de grão:** Maisena, macarrão de espinafre, molhos, canjica, massas, macarrão e misturas de arroz.
- Doces duros:** Goiabada, marmelada, doce de leite duro. Sorvetes e geléias
- Frutos secos: indeiscentes:** Amêndoas, amendoim, nozes, avelãs, castanha-do-caju, castanha-do-pará, coco.
- Grãos:** Produtos de proteína de soja inclusive tofu, lentilha, ervilha, grão-de-bico.
- Açúcares:** Mascavo, açúcar branco, cristal.
- Diversos:** Legumes enlatados (inclusive batatas), legumes conservados (inclusive couve-flor, pimentas, chucrute), batatas cortadas "frescas" (como a entregue para restaurantes), legumes congelados (inclusive batatas fritas e salada de batata).

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

Food, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. NIH Publication Np. 84-2442. 220 pp. Available from: US Government Printing Office, Washington, DC, USA.

5. Boushey HA. Bronchial hyper reactivity to sulphur dioxide: physiologic and political implications. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:335-8.
6. Nadel JA. Aerosol effects on smooth muscle and airway visual-

- ization technique. *Arch Inter Med* 1973;131:83-7.
7. Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiva Y. Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulphur dioxide. *J Appl Physiol* 1965;20:164-7.
  8. Cockcroft D. - Provocation Tests. In : O'Byrne PM, Thomson NC. *Manual of Asthma Management*. London: W.B.Saunders; 2001:91-97.
  9. Allen D, Delohery J. Metabisulfite-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:145 (Abstract).
  10. Werth GR. Inhaled metabisulfite sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:143-5.
  11. Freedman BJ. Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977;7:407-15.
  12. Bellofiore S, Caltagione F, Pennisi A, Ciancio N, Mistretta A, Di Maria GU. Neutral endopeptidase inhibitor thiorphan increases airway narrowing to inhaled sodium metabisulfite in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:853-6.
  13. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatics subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:26-32.
  14. Gunnison AF. Sulfite toxicity: A critical review of in vitro and in vivo data. *Food Cosmet Toxicol* 1981;19:667-82.
  15. Maier KL, Wippermann U, Leuschel L et al. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the canine respiratory tract. *Inhal Toxicol* 1999;11:19-35.
  16. Fisher AA. Reactions to injectable local anesthetics. Part IV: Reactions to sulfites in local anesthetics. *Cutis* 1989;44:283-4.
  17. Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1986;56:281-8.
  18. Kisher C, Schindelin H, Pacheco A, et al. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell* 1997;91:973-83.
  19. Garrett RM, Bellissimo DB, Rajagopalan KV. Molecular cloning of human liver sulfite oxidase. *Biochim Biophys Acta* 1995;1262:147-9.
  20. Huang AS, Fraser WN. Are sulfite additives really safe? {Letter}. *N Engl J Med* 1984;311:542.
  21. Bush RK, Taylor SL, Busse WA . A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulphites. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:191-202.
  22. Bush RK. Sulfite and aspirin sensitivity: who is most susceptible? *J Respir Dis* 1987;8:23-34.
  23. Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics patients. *Am J Med* 1986;81:816-20.