

Testes cutâneos no estudo de alergias: Estado de arte

State-of-the-art skin testing in allergy studies

Sílvia da Silva Correia, Ana Maria Arrobas

Resumo

As doenças alérgicas constituem um problema crescente na sociedade atual. A sua prevalência tem vindo a aumentar e estima-se que cerca de 20% da população sofra de rinite alérgica, asma ou eczema. Quando um doente apresenta sintomas consistentes com alergia, o médico tem de saber identificar se existe um mecanismo alérgico subjacente, qual o teste a realizar mais apropriado e quais são os alérgenos envolvidos nesse mesmo processo. O diagnóstico das doenças alérgicas IgE mediadas é confirmado com os testes cutâneos e/ou a medição das IgE específicas no soro. Quando os testes cutâneos são realizados, é fundamental o uso de extratos alérgicos padronizados, ter sempre um controlo positivo e um controlo negativo, aplicar os critérios de positividade e integrar sempre os resultados com base na história clínica. É por isso de extrema importância treinar os técnicos/clínicos na realização desta técnica para que esta seja realizada de forma correta. Quando os testes são realizados com rigor, são o método de escolha na confirmação de uma sensibilização alérgica.

Palavras chave: Alergia, Testes cutâneos de alergia, IgE específica

Abstract

Allergies are a growing problem in modern societies, with about 20% of the world population suffering from allergic rhinitis, asthma or atopic eczema. When the patient presents symptoms consistent with allergy, the physician must evaluate whether there is an allergic mechanism, choosing the most adequate test for the situation and which allergens are involved. The diagnosis of IgE-mediated allergic diseases is based upon skin testing and/or specific serum IgE measurement. When skin tests are performed, it is important to use standardized allergen extracts, using positive and negative controls, having criteria of positivity and always integrate the results in the context of the clinical history. It is therefore important to train investigators/clinicians to performing such technique, because when correctly carried out, skin prick tests are the preferred method for the confirmation of allergen sensitivity.

Key words: allergy, skin prick tests, specific IgE

INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, a prevalência das doenças alérgicas tem vindo a aumentar consideravelmente. Na Europa, estima-se que cerca de 80 milhões sofram de doença alérgica e que até 2015, metade dos europeus venham a sofrer de alergia.

Perante um doente com sintomas de alergia, o médico deve sempre determinar se existe um mecanismo alérgico subjacente, qual o teste a realizar mais adequado à situação e quais são os alérgenos envolvidos neste mesmo processo.

Desde o reconhecimento de que as doenças alérgicas mediadas por IgE são desencadeadas pela exposição ao alérgeno, o diagnóstico é obtido com reexposição

aos alérgenos suspeitos. O diagnóstico da doença alérgica pode ser obtido através de 2 testes: os testes cutâneos e/ou a medição das IgE específicas no soro.

A introdução dos testes cutâneos de alergia foi feita em 1865 por Charles H. Blackley, um médico homeopata de Manchester¹ mas é em 1908 que o teste intradérmico de Mantoux é transportado para o diagnóstico da doença alérgica.² Em 1924, Lewis e Grant introduzem o *prick test* (teste cutâneo por picada) mas só depois de modificado por Pepys em 1970 é que seu uso se torna finalmente aceite e generalizado.³ Estes métodos são ainda hoje utilizados mas os extratos são agora modificados e padronizados.

MÉTODOS DOS TESTES CUTÂNEOS DE ALERGIA

Os testes cutâneos mais frequentemente usados na prática clínica são o teste cutâneo por picada (ou *test de Prick*) e o teste intradérmico. No teste cutâneo por picada, o antigénio é colocado na pele e introduzido na epiderme com uma agulha ou lanceta enquanto

Serviço de Pneumologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-CHUC

Recebido para publicação a 28.01.13

Aceite para publicação a 26.05.13

no teste intradérmico, o alergénio é introduzido na derme. Quando o alergénio, introduzido na epiderme/derme, interage com as IgE ligadas aos mastócitos, causa libertação de histamina e conseqüente reação de pápula e eritema. Neste artigo será apenas discutido o teste cutâneo por picada e por isso quando nos referimos aos testes cutâneos de alergia (TCA), estamos apenas a falar do teste cutâneo por picada.

Existem algumas precauções na realização dos testes cutâneos de alergia (TCA):

1. O equipamento de emergência deve estar sempre disponível e deve incluir adrenalina;
2. Devem ser usados apenas extratos alergénicos standardizados com concentrações apropriadas;
3. Antes da realização dos TCA, deve ser sempre averiguado se o doente está a tomar alguma medicação que possa interferir nos resultados e há quantos dias a suspendeu, se for o caso;
4. Os TCA devem ser sempre realizado em pele sã (nunca devem ser realizados em pele queimada, com eczema, etc...);
5. Deve ser sempre realizado um controlo positivo e um controlo negativo;
6. Os resultados devem ser registados no intervalo de tempo apropriado.

Para a realização dos TCA, é colocada uma gota de cada extrato de alergénio e uma solução de controlo (negativo e positivo) na face anterior do antebraço. As gotas devem ser colocadas com um espaço mínimo de 2 cm de modo a evitar os falsos positivos.⁴ De seguida, um instrumento pontiagudo (agulha) é usado para penetrar a epiderme num ângulo de 45 a 60°. O bisel da agulha deve estar sempre virado para cima. A pele é então gentilmente levantada para criar uma pequena porta de entrada na epiderme por onde irá penetrar o extracto alergénico. Colocar uma folha de papel por cima dos alergénios testados permite evitar que haja escoamento do extrato alergénico (aproximadamente 1 minuto após a colocação do extrato alergénico). Existem também instrumentos (lancetas) inseridos perpendicularmente à pele (lancetas). Estes dispositivos são constituídos por uma extremidade pontiaguda com uma altura predeterminada (0,9 a 1 mm) de modo a evitar a exagerada penetração na derme. Este método reduz a variabilidade do teste cutâneo.⁴

Outros dispositivos disponíveis no mercado permitem a colocação da gota e a picada num só tempo enquanto outros permitem a aplicação de vários extratos alergénicos ao mesmo tempo. Estes dispo-

sitivos podem diminuir o tempo de realização do procedimento, aumentar a eficiência e podem ser usados em crianças. À exceção do *multiheaded device Greer Track*, todos os outros dispositivos apresentam uma sensibilidade que varia entre os 86% e os 97% e uma especificidade superior a 98%.⁵

Existem erros comuns que devem ser evitados:

1. Colocar as gotas próximas umas das outras (recomenda-se deixar um espaço mínimo de 2 cm entre os extratos alergénicos);
2. Penetração insuficiente da agulha/lanceta: induz falsos negativos;
3. Penetração exagerada da agulha com indução de hemorragia: a hemorragia induz falsos positivos e é mais frequente com os dispositivos plásticos;
4. Usar a mesma agulha/lanceta para aplicação de vários extratos alergénicos: induz falsos positivos.

O teste cutâneo por picada não é recomendado para alergénios alimentares devido à degradação enzimática das proteínas alimentares nos extratos. Para avaliar a sensibilização a alimentos, o teste *prick-prick* usando alimentos frescos é o indicado. Com uma lanceta é retirado um fragmento do alimento fresco que é posteriormente introduzido na derme.

CONTROLO NEGATIVO E POSITIVO

Existe uma variabilidade na reatividade cutânea por isso um controlo positivo e negativo são essenciais na realização do TCA.

As soluções para o controlo negativo são os diluentes usados para preservar os extratos alergénicos. Devem ser totalmente negativos. Doentes com dermatografismo irão apresentar eritema e pápula com o controlo negativo. O controlo negativo permite-nos também excluir uma reação traumática induzida pelo dispositivo e/ou pela técnica.

O controlo positivo é usado para deteção de falsos negativos causados pela toma de medicação, doentes que com fraca resposta à histamina e variações na técnica efetuada (se houver penetração insuficiente o doente também não irá reagir à histamina).

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

O controlo positivo com histamina deve ser avaliado e interpretado 15 minutos após a aplicação, no pico da reatividade.⁶ Os extratos alergénicos devem ser interpretados aos 15-20 minutos (no pico da reatividade): o eritema e a pápula são então medidos em milímetros e comparados com o controlo negativo

e positivo (histamina). Considerando que o traumatismo da agulha ou estilete pode afetar o tamanho da pápula, uma reatividade menor que 3 mm não deve ser considerada como positiva.⁷⁻⁹ É importante realçar que uma reação positiva indica apenas a presença de sensibilização mas não necessariamente de doença alérgica a determinado alérgeno. Por isso, os TCA devem ser sempre interpretados com base na história clínica do doente. O *score* qualitativo (0 to 4+; positivo ou negativo) leva a uma grande variabilidade do técnico/clínico e por isso já não é recomendado. O registo do diâmetro mais largo em milímetros do eritema e da pápula é o método recomendado pela *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*.

ESCOLHA DOS ALERGÉNIOS PARA O TCA

A escolha dos alérgenos a testar depende da idade do doente, do alérgeno suspeito e da localização geográfica do doente. De facto nos primeiros anos de vida a nossa investigação deve focar-se na pesquisa de alérgenos alimentares, ácaros do pó da casa, fungos, animais de estimação ou insetos em detrimento dos pólenes que surgem geralmente mais tarde.⁵

FREQUÊNCIA DOS TCA

O TCA deve ser repetido nas seguintes situações:

1. O doente tem exposição a novos alérgenos (novo animal de estimação, deslocação geográfica);
2. Há um aumento das queixas alérgicas;
3. O TCA foi realizado nos primeiros anos de vida (a criança pode adquirir novas sensibilizações);
4. O veneno de himenópteros pode ser repetido uma a duas vezes com 3 a 6 meses de intervalo nos doentes que apresentaram inicialmente resultados negativos para confirmação do diagnóstico;
5. Em doentes tratados com imunoterapia para himenópteros, alguns clínicos repetem os TCA a cada 2 a 5 anos para determinar a perda da sensibilização.¹⁰

FATORES QUE PODEM INTERFERIR NOS RESULTADOS DOS TCA

Na infância, observa-se por norma um eritema de maiores dimensões e uma pápula de menor dimensão. A pápula geralmente vai aumentando de tamanho à medida que passamos da infância para a fase adulta, para depois regredir novamente a partir dos 50 anos.

A fossa antecubital é a zona de antebraço mais reativa aos TCA enquanto o punho é o menos reativo. O lado ulnar do antebraço também é mais reativo que o lado ra-

dial. Assim, os TCA não devem ser realizados a menos de 3 cm da fossa antecubital e a menos de 5 cm do punho.

Em doentes de raça negra saudáveis com pigmentação da pele escura, a pápula é de maior dimensão quando comparada com um doente de pele branca.

O uso de extratos alérgicos de fraca qualidade pode induzir falsos negativos.

As variações sazonais já foram demonstradas em vários estudos. Por exemplo, a reatividade ao pólen de árvores aumenta após a época polínica e depois diminui até à próxima época.¹¹

A radiação por raios ultravioleta B diminui significativamente a reação papular.¹²

Existem condições patológicas que alteram os resultados dos TCA como é exemplo o eczema, que reduz a reatividade à histamina. Na presença de insuficiência renal crónica, hemodiálise, neoplasia, lesão da espinhal medula e doença neuropática periférica observa-se também uma menor reatividade.⁴

A imunoterapia diminui a reatividade aos TCA para o alérgeno tratado.

Inúmeros fármacos podem interferir nos resultados dos TCA (*Quadro I*) como são exemplo os anti-histamínicos que inibem a reatividade à histamina e aos alérgenos (diminuição do eritema e da pápula).

INTERPRETAÇÃO DOS TCA

Positividade nos TCA

Uma positividade no teste não confirma a doença alérgica mas sim a presença de sensibilização. Cerca de 8-30% da população apresenta sensibilização sem qualquer tipo de sintomatologia embora esta situação possa predizer o início de uma doença alérgica. No entanto, estudos prospetivos demonstraram que apenas 30-60% destes doentes irão desenvolver doença alérgica no futuro.¹³⁻¹⁴

CORRELAÇÃO COM OUTROS MEIOS DIAGNÓSTICOS USADOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ALÉRGICA

Testes *in vitro*

Com o uso de extratos standardizados, a concordância entre os TCA e a medição das IgE específicas no soro é de 85 a 95%.^{4, 15, 16} Os TCA são mais sensíveis mas menos específicos comparados com as IgE específicas séricas.²³

Testes *in vivo*

Quando comparados com os testes intradérmicos, os TCA são mais específicos mas menos sensíveis (*Quadro II*).¹⁷ Quando existe uma história clínica sugestiva e os

QUADRO I

Fármacos que podem interferir nos resultados dos testes cutâneos de alergia.

Grupo de fármaco	Fármaco	Duração
Antihistamínicos H1	Azelastina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Cetirizina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Cetirizina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Desloratadina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Difenidramina	1–3 dias
Antihistamínicos H1	Ebastina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Hidroxizina	1–10 dias
Antihistamínicos H1	Cetotifeno	> 5 dias
Antihistamínicos H1	Levocetirizina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Loratadina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Mizolastina	3–10 dias
Antihistamínicos H1	Prometazina	1–3 dias
Antihistamínicos H2	Cimetidina	Sem significado clínico
Antihistamínicos H2	Ranitidina	Sem significado clínico
Andidepressivos Tricíclicos	Imipraminas	>10 dias
Antipsicótico	Fenotiazina	O tempo é incerto mas interferem nos resultados
Corticosteróides	Sistémicos, curta acção (< 1 semana)	Sem significado
Corticosteróides	Sistémicos, longa acção	Sem significado
Corticosteróides	Inalados	Sem significado
Corticosteróides	Tópicos	O tempo é incerto mas interferem nos resultados
Xantinas	Teofilina	Sem significado clínico
β2 agonistas	Inalados	Sem significado clínico
β2 agonistas	Oral	Sem significado clínico
β2 agonistas	Ev	Sem significado clínico
β-bloqueantes		O tempo é incerto mas interferem nos resultados
Antagonistas dos leucotrienos	Montelucaste	Sem significado clínico
Imunoterapia específica		Sem significado clínico

TCA fortemente positivos, existe forte concordância entre os testes de provocação nasais ou brônquicos e os testes cutâneos de alergia.

Valor diagnóstico dos TCA

O *European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the US Joint Council of Allergy Asthma and Immunology* defendem que os TCA são o método preferido no diagnóstico da doença alérgica por razões que incluem o conforto da técnica, o custo, a rapidez e a segurança.

Quando testamos alérgenos inalantes, os TCA são o método mais barato e mais eficaz no diagnóstico da doença alérgica. Apresentam uma especificidade de 70-95% e uma sensibilidade de 80-97%. Os TCA como já referimos permitem informar-nos sobre a presença de sensibilização em cerca de 15-20 minutos. Se o teste for positivo para um determinado alérgeno e o doente tiver sintomatologia com a exposição ao determinado alérgeno, podemos afirmar que existe alergia.

Os TCA podem ser usados com segurança a partir do 1º mês de idade.

Para os alérgenos alimentares, os TCA apresentam uma especificidade de 30-70% e uma sensibilidade de 20-60%. Isto deve-se à instabilidade das proteínas alimentares e das inúmeras reações cruzadas entre alérgenos inalantes e alimentares (que não apresentam significado clínico). A sensibilidade aumenta para 90% quando é usado o *prick-prick test*, já anteriormente descrito.¹⁷

Os TCA para o veneno de himenóptero pode ser usado mas os testes intradérmicos são o método preferido.¹⁸

Os TCA permitem também excluir uma sensibilização ao latex (extrato de latex estandardizado).¹⁹

O valor dos TCA para a hipersensibilidade aos fármacos não é clara.²⁰ Tirando algumas exceções, os TCA na alergia aos fármacos têm um fraco valor preditivo porque os doentes podem ter alergia a um dos metabólitos do fármaco, existe uma falta de estandardização e podem estar envolvidos mecanismos não IgE dependentes.

CONCLUSÕES

É fundamental que haja uniformização e rigor na realização dos TCA realçando o facto que devem ser sempre usados extratos estandardizados e que os resultados devam ser sempre interpretados com

QUADRO II

Causas de falsos positivos e falsos negativos nos testes cutâneos de alergia.

Falso positivo	Falso positivo
Impurezas	Extratos não standardizados de fraca qualidade
Contaminantes	Uso de fármacos que modulam a resposta alérgica
Dermografismo	Portadores de doenças que atenuam a reatividade
Infecção pelo Vírus Sincicial respiratório (VSR)	Reatividade diminuída na infância e nos idosos
Indução de hemorragia com a agulha/lanceta	Técnica inapropriada (penetração insuficiente)
Aplicação na pele dos extratos alérgicos com uma distância inferior a 2 cm	Exposição aos raios UV
	Intervalo de leitura dos resultados demasiado curto ou demasiado longo
	Mecanismo não mediado por IgE
	Infecções por parasitas (helmintícos)

base na história clínica do doente. Os testes cutâneos de alergia são baratos, pouco invasivos, seguros, apresentam uma excelente reprodutibilidade, os resultados estão disponíveis em 15 minutos, são facilmente quantificáveis e apresentam uma boa correlação com os resultados dos testes *in vivo* e *in vitro*. Finalmente, podem ser usados com segurança a partir do 1º mês de idade. Por todos estes motivos são considerados o principal método de confirmação da doença alérgica. ■

Bibliografia

- Blackley CH. Experimental Researches on the causes and nature of *Catarrhus aestivus* (Hay Fever or Hay-Asthma). London, England: Balliere Tindall & Cox; 1873.
- Mantoux C: Intradermoréaction de la tuberculose. CR Acad Sci 1908; 147:355.
- Lewis T, Grant R: Vascular reactions of the skin to injury. Part II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin, the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. Heart 1924;209:1924.
- Demoly P, Piette V, Bousquet J: In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques, and interpretation. Allergy, principles and practice, 6th edn. New York: Mosby; 2003:631-655.
- Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed; Chapter 71 – In Vivo Methods for the Study of Allergy.
- Aas K. Some variables in skin prick testing. Allergy. 1980;35:250-252.

- Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D Evaluation of devices for skin prick testing. J Allergy Clin Immunol.1998;101:153-156.
- Oppenheimer J, Nelson HS.Skin testing. Ann Allergy. Asthma Immunol 2006;96(SI):56-512.
- Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper prepared by the subcommittee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1989, 44(Suppl): 22-59.
- The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) and the college of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. Volume 100, march 2008.
- Sin B. A, Inceoglu O, Mungan D, et al. Is it important to perform pollen skin tests in the season?. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86:382-386.
- Vocks E, Stander K, Rakoski J, Ring J. Suppression of immediate-type hypersensitivity elicitation in the skin prick test by ultraviolet B irradiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999; 15:236-240.
- Bodtger U, Poulsen L. K, Malling H. J. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:149-154.
- Pastorello E. A, Incorvaia C, Ortolani C, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. J Allergy Clin Immunol 1995; 96:580-587.
- Wood R. A, Phipatanakul W, Hamilton R. G, Eggleston P. A. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:773-779.
- Van der Zee J. S, de Groot H, van Swieten P et al. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation *in vitro*, and occurrence of allergen-specific IgG. J Allergy Clin Immunol 1988; 82:270-281.
- Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy 1997; 52:1031-1035.
- Harries M. G, Kemeny D. M, Youtlen L. J, et al. Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. Clin Allergy 1984; 14:407-412.
- Sicard H, Turjanmaa K, Palosuo T, et al. Latex allergy diagnosis: Standardization of a natural rubber latex extract. J Allergy Clin Immunol 1996;97:323.
- Brockow K, Romano A, Blanca M et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002; 57:45-51.