



## Testes Cutâneos

### *Cutaneous tests*

Antônio Abílio Motta<sup>1</sup>, Jorge Kalil<sup>2</sup>, Myrthes Toledo Barros<sup>3</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Rever de forma sistemática os testes cutâneos abordando os tópicos mais importantes relacionados à prática clínico-laboratorial do alergista e imunologista onde são enfocados: os extratos alérgicos, os tipos de testes cutâneos (escarificação, punctura, intradérmico, de aplicação repetida e contato), consensos, técnicas, variáveis dos testes, interpretações e indicações.

**Métodos:** Nesta revisão de literatura médica foram usados o banco de dados Medline e Lilacs e livros textos selecionados.

**Resultados:** Foram selecionados artigos originais, consensos atuais e capítulos de livros textos que abordam o tema.

**Conclusões:** Os testes cutâneos são utilizados na prática médica desde o século XIX, com a introdução do teste de escarificação por Blackey em 1873, com o passar dos anos surgiram outros tipos de testes que foram aperfeiçoados e assimilados pela medicina e usados principalmente nas investigações de doenças alérgicas, dermatológicas e moléstias contagiosas, sendo que o último teste adotado foi o do auto-soro proposto por Greaves em 1999. Os autores fizeram uma revisão ampla e minuciosa deste assunto que sem dúvida é de fundamental importância na prática diária do médico alergista e de outros de especialidades correlatas, alguns tópicos foram abordados devido ao fato de não serem facilmente encontrados mesmo em livros texto da especialidade.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):73-83* extratos alérgicos, testes cutâneos, teste de escarificação, teste de punctura, teste intradérmico, teste de contato, teste aberto de aplicação repetida.

#### Histórico

Em 1873, Blackley<sup>1</sup> fez uma escarificação de 1cm<sup>2</sup> em seu próprio antebraço com pólen de centeio abrindo o caminho para os testes *in vivo* usados até hoje. Smith<sup>2</sup>, em 1909, e Walter<sup>3</sup>, em 1917, já usavam os testes de escarificação como exames auxiliares no diagnóstico das alergias. Em 1908, Mantoux<sup>4</sup> propôs a reação intradérmica, posteriormente adaptada por Schlöss<sup>5</sup> para uso nas doenças alérgicas. Em 1924, Lewis<sup>6</sup> descreveu pela primeira vez o teste de punctura (prick-test), modificado por Pepys<sup>7</sup> em 1968, com pequenas alterações como é utilizado até hoje. Em 1896, Jadassohn<sup>8</sup> introduziu o teste de contato (patch-test), posteriormente aperfeiçoado por Bloch<sup>9</sup> (1910) e empregado como meio diagnóstico por Cooke<sup>10</sup> em 1916. Nas décadas de 30 e 40, a escola alemã padronizou o teste de contato e os métodos para se determinar as concentrações de algumas das substâncias que são usadas nestes testes até hoje<sup>11</sup>.

#### Abstract

**Objective:** Revise of systematic forms the cutaneous tests, and approach the more essential topics related on the practical clinical laboratorial of the allergist and immunologist where is focus: the allergic extracts, the types of cutaneous tests (escarification, prick-test, intradermic, repeat open allergic test and contact), guide lines, techniques, tests variables, interpretations and indications.

**Methods:** In this literature review was used the bench of data Medline and Lilacs and select texts books.

**Results:** We selected originals papers, guide lines and sections of texts books what approach the teme.

**Conclusions:** The cutaneous tests are to be used in medical practice since the century XIX, with the introduction of the scarification test for Blackey in 1873, with the pass from the years appear another types of tests what have been improved and adopted by medicine and used principally on the investigations of allergic diseases, dermatologics and infections diseases, being what the last adopting it was the self-serum test proposed for Greaves in 1999. The authors did a meticulous and extend revision of this theme what certainly is of fundamental importance in diary medical practice of the doctor allergist, immunologist and of another correlate specialities, some topics have been approach for not shall be easy encountead even in books from speciality.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(2):73-83* allergic extracts, cutaneous tests, escarification test, prick-test, intradermic test, patch test, repeat open allergic test.

#### Introdução

Desde o reconhecimento de que várias doenças como a dermatite de contato, a urticária de contato, a rinite, a asma e a anafilaxia podem ser causadas pelo contato e/ou exposição a certas substâncias orgânicas, de origem protéicas ou inorgânicas, estabeleceu-se a prática de re-exposição às citadas substâncias como meio auxiliar no diagnóstico destas doenças. Os testes cutâneos usados na alergia clínica constituem uma ferramenta auxiliar importante no diagnóstico das doenças alérgicas.

Os testes cutâneos podem ser úteis como meios de confirmação diagnóstica nos vários tipos de alergias. Os testes ideais devem ser rápidos, de fácil execução, de baixo custo, com boa sensibilidade e especificidade, eficientes e com boa reprodutibilidade. No entanto, a limitação principal dos testes alérgicos é que por vários motivos que veremos a seguir, estes testes podem dar resultados falso-positivos ou falso-negativos e estes interpretados de forma inade-

1. Doutor em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP). Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia.
2. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia FM-USP.
3. Doutora em Microbiologia e Imunologia pela UNIFESP. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia FM-USP.

Artigo submetido em 12.12.2004, aceito em 30.05.2005.

quada. Um teste alérgico positivo não significa, necessariamente, a presença de doença alérgica, visto que pacientes não alérgicos podem ter testes positivos, do mesmo modo que um teste negativo não exclui uma etiologia alérgica. Deste modo, os testes cutâneos devem sempre ser relacionados com a história clínica, o exame físico e se a exposi-

ção a determinados agentes (substâncias) suspeitos podem ser fatores desencadeantes de doenças alérgicas. Os resultados dos testes cutâneos podem ser relacionados à história clínica quanto à sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e eficiência (tabela 1)<sup>12</sup>.

**Tabela 1** - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e eficiência dos testes cutâneos.

	Condição necessária	Fórmula
Sensibilidade	Teste positivo em um certo número de pacientes com doença	$TP / TP + FN$
Especificidade	Teste negativo em um certo número de pacientes sem doença	$TN / TN + FP$
Valor preditivo positivo	Pacientes com doença como um percentual positivo do total dos testes	$TP / TP + FP$
Eficiência	Indivíduos classificados corretamente pelo teste como uma porcentagem do total de indivíduos testados	$TP + TN / n \text{ total}$

TP= teste positivo; TN = teste negativo; FP = falso positivo; FN = falso negativo

### Extratos alérgênicos

Os extratos alérgênicos são preparados de material biológico, muito complexo, heterólogo e particularmente instável. Eles são compostos de uma mistura de proteínas, carboidratos, glicoproteínas, enzimas, toxinas, proteínas não alérgênicas e de outras substâncias que podem ter atividades biológica ou tóxica. Na maioria dos extratos, os alérgenos representam uma parcela desta mistura de substâncias.

Para um dado alérgeno, a qualidade e a vida média do extrato varia de acordo com a natureza do material bruto, a sua preparação e seu armazenamento. O preparo dos alérgenos tem sido influenciado por trabalhos fundamentais dos pioneiros da alergia, como os de Noon e Cantar<sup>14</sup>,

que propuseram a relação peso/volume, e de Stull e Cooke<sup>15</sup>, que idealizaram a unidade de nitrogênio protéico (PNU), ambas usadas até hoje. Nos Estados Unidos da América, o FDA (Food and Drug Administration) só libera para imunoterapia extratos padronizados em unidades de equivalência biológica (UBE), testados previamente em indivíduos sensibilizados ao antígeno (extrato) que será usado na imunoterapia<sup>16</sup>. Vários alérgenos já tiveram os seus determinantes antigênicos isolados e bem caracterizados quanto às suas propriedades físico-químicas, bioquímicas e imunoquímicas (tabela 2)<sup>17</sup>. As principais substâncias usadas nos testes *in vivo* podem ser orgânicas, como os extratos de ácaros, fungos, alimentos, polens, insetos, animais, bactérias, vírus, hormônios, enzimas ou inorgânicas, como as drogas, substâncias químicas ou haptenos.

**Tabela 2** - Principais alérgenos, fontes e seus determinantes alérgênicos

Alérgeno	Determinante	Fonte
<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (ragweed)	<i>Amb a I a V</i>	polen
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (ácaro doméstico)	<i>D p I a IX</i>	fezes
<i>Dermatophagoides farinae</i>	<i>D f I a II</i>	fezes
<i>Blomia tropicalis</i> (ácaro doméstico)	<i>Bt I a Bt V</i>	fezes
<i>Alternaria alternata</i> (fungo)	<i>Alt I</i>	
<i>Cannis domesticus</i> (cão)	<i>Can f I</i>	epitélio
<i>Felix domesticus</i> (gato)	<i>Fel d I</i> <i>Fel d II</i>	saliva soro
<i>Gallus domesticus</i> (clara de ovo)	<i>Gal d I</i> <i>Gal d II</i> <i>Gal d III</i>	ovomucoide ovoalbumina conalbumina
<i>Mus musculus</i> (camundongo)	<i>Mus m I</i>	urina
<i>Rattus</i> (rato)	<i>Rat n I e II</i>	urina

**Ácaros** – os ácaros são insetos pertencentes à subclasse dos Aracnideos, ordem Acarina, sendo a família Piroglifidea a mais importante da poeira domiciliar. Na família Tyroglyphidea encontramos os ácaros de estocagem que contam com os grãos nos silos. O *Dermatophagoides pteronyssinus* é predominante na Europa e América do Sul, o *Dermatophagoides farinae* é mais comum nos Estados Unidos da América e a *Blomia tropicalis* nos países de clima tropical<sup>18-19</sup>. Os ácaros podem ser criados em cultura, havendo dois métodos de preparação de extratos. De acordo com um dos métodos, o meio de cultura é peneirado e após a separação dos ácaros, são produzidos os extratos de corpo inteiro. O outro tipo de extrato é feito com a cultura bruta total, que contém ácaros decompostos, carcaças e partícu-

las fecais. Nas fezes estão os principais componentes antigênicos. Estes dois tipos de extratos diferem quanto aos perfis físico-químico e imunoquímico, contendo diferentes concentrações de alérgenos<sup>20</sup>. Os principais ácaros de estocagem dos grãos de cereais são o *Lepidoglyphus destructor*, o *Tyrophagus putrescentiae*, o *Glyphoglyphus domesticus*, o *Acarus siro* e o *Euroglyphus maynei*, que podem também ser alérgênicos para o homem, alguns componentes antigênicos já foram identificados como, por exemplo, os do *Euroglyphus maynei* (*Euro mI*)<sup>21</sup>.

**Fungos** - os fungos alérgênicos mais importantes pertencem à classe dos *Deuteromicetos* ou fungos imperfeitos. Há duas espécies importantes: a dos *Ascomicetos* e a dos *Basidiomicetos*. Esta classificação é "artificial", baseada no

aspecto macroscópico e microscópico dos esporos, hifas e micélios, podendo não refletir as propriedades bioquímicas e imunoquímicas dos fungos que são importantes na clínica de alergia. A questão sobre quando os esporos, hifas ou micélios podem ser usados para a fabricação de extratos de fungos tem sido debatido há décadas. A maioria dos extratos comerciais são feitos com esporos e micélios. No Brasil, os fungos mais importantes são *Penicillium*, *Aspergillus* e *Cladosporium*<sup>22</sup>. Alguns fungos podem ser usados na avaliação da imunidade celular através da via intradérmica como, por exemplo, a *Cândida albicans*, a Tricofitina, o *Coccidioides* e a *Histoplasmina* (tabela 3)<sup>23</sup>.

**Tabela 3** - Principais antígenos usados na avaliação da imunidade tardia

Antígeno	Concentração	Procedência
<i>Candida albicans</i>	1 / 500	Hollister – Stier®
Estreptoquinase	50 U / ml	Lederle®
Estreptodornase	5 U / ml	Lederle®
Toxide tetânico	2 LfU / ml	Merril®
Tricofitina	1 / 500	Hollister – Stier®
PPD	5 UT e 2 UT	Park – Davis®
<i>Coccidioides</i>	1 / 100	Cutter®
<i>Histoplasmina</i>		Park – Davis®
Caxumba		Eli – Lilly®

**Alimentos** – se tivermos uma suspeita de sensibilização a alimentos em que a IgE esteja envolvida, um teste cutâneo por punctura com extratos de alimentos pode ser útil. O teste intradérmico com extratos de alimentos não é recomendado, uma vez que podem ocorrer reações falso-positivas. Um teste positivo com alimentos significa a presença de IgE específica ligada a receptores na superfície de mastócitos cutâneos, não significando porém, que o paciente possa ter sintomas quando ingerir o alimento testado. De fato, o valor preditivo positivo da maioria dos testes de punctura com alimentos não é muito bom, está em torno de 50%. Ao contrário, o valor preditivo negativo é bom, sendo que as reações alérgicas mediadas por IgE são extremamente raras face a testes cutâneos negativos. A maioria dos extratos comerciais para uso cutâneo é padronizada em peso/volume. Algumas frutas e legumes podem ser testadas *in natura*, pela técnica do “prick to prick”<sup>24</sup>.

**Pólen** – as plantas anemófilas (polinizadas pelo vento) são causadoras de alergias muito mais do que as entomófilas (polinizadas por insetos). No Brasil, principalmente nos estados do sul e centro sul, é onde se encontra a maioria dos casos de alergias a polens, sendo os mais importantes os da família das gramíneas. O *Lolium multiflorum* constitui a espécie mais importante nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, enquanto a *Melinis minutiflora* (capim gordura) é a espécie mais importante nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e Rio de Janeiro. Os polens são importantes alérgenos nos países de clima temperado, onde as estações do ano são bem definidas, ocorrendo sensibilização e desencadeamento de sintomas aos polens na época da floração (polinização)<sup>22</sup>. Os polens são extraídos por meio da solução de Calberla's que é uma mistura básica de fucsina, glicerina, etanol e água<sup>25</sup>.

**Insetos** – sem dúvida, a família dos Hymenopteros é a mais importante, sendo as abelhas e vespas as mais comuns. O veneno das abelhas é extraído através de uma

tela metálica onde é dado um choque elétrico. No caso das vespas, estas têm que ser dissecadas uma a uma e o seu veneno é extraído da bolsa de veneno. Os extratos de formigas são feitos a partir de corpo inteiro triturado<sup>26-27</sup>. Entre os insetos domésticos a barata constitui importante fonte de sensibilização, sendo que seus principais antígenos são encontrados em ovos, fezes e carapaças<sup>28</sup>.

**Animais** – por várias décadas, dizia-se que os alérgenos de animais mamíferos eram derivados somente dos pêlos ou descamações cutâneas, porém os componentes alergênicos mais sensibilizantes foram identificados na saliva, urina e soro (tabela 2)<sup>29-30</sup>. O gato é o animal mais estudado até hoje. Seus alérgenos principais são o *Fel d I*, encontrado na saliva e folículos pilosos, e o *Fel d II*, encontrado no soro<sup>31-32</sup>. O alérgeno principal do cão é o *Can f I*, presente nas descamações cutâneas<sup>33</sup>.

**Bactérias e vírus** – Algumas bactérias, suas toxinas, ou vírus, podem ser usados na avaliação da imunidade tardia (celular) pela via intradérmica como, por exemplo, a Estreptoquinase, a Estreptonordase, a Toxina tetânica, o PPD ou a Caxumba (tabela 3)<sup>23</sup>.

#### Extratos alergênicos – nomenclatura

A nomenclatura dos extratos alergênicos purificados foi estabelecida pelo Sub-Comitê de Nomenclatura para Alérgenos da União Internacional das Sociedades de Imunologia, em 1986. Por esta nomenclatura, extratos com alto grau de pureza são designados por: gênero (três letras em itálico), espaço; a primeira letra da espécie (itálico), espaço; e, numeral romano. Por exemplo: *Der p I*. Os alérgenos inorgânicos são identificados apenas pelo seu nome químico, por exemplo, o Diisocianato de Tolueno (TDI)<sup>34</sup>.

Os alérgenos podem ser numerados pela ordem em que forem sendo isolados ou de acordo com o grau de importância do alérgeno principal ou mais sensibilizante, aos quais são conferidos numerais mais baixos, por exemplo, *Der p I*, que é o antígeno principal do *Dermatophagoides pteronissinus*<sup>35</sup>, ou a beta-lactoalbumina que é a proteína mais importante no leite de vaca<sup>24</sup>.

#### Teste de escarificação

Este tipo de teste não é mais usado na prática clínica atual, pois tem uma especificidade muito baixa além de causar sangramentos locais frequentes. Ele é 500 vezes menos sensível do que os testes intradérmicos e 50 a 60 vezes menos sensível que os testes de punctura. Estão mais frequentemente associados a reações falso-positivas do que os testes de punctura e intradérmicos, uma vez que causam maior trauma cutâneo local, não estando recomendados na rotina diagnóstica ou em trabalhos científicos<sup>36</sup>.

#### Teste de punctura (prick-test)

O teste de punctura ou punctura (“prick-test”) é o mais utilizado na prática clínica diária do especialista, e esta técnica sofreu pequenas modificações (Pepys – 1968)<sup>7</sup> desde a sua introdução por Lewis, em 1924<sup>6</sup>. Na realidade, o que ocorreu nos últimos 60 anos foi a melhoria da qualidade dos extratos alergênicos. Entre 1970 a 1980, surgiram métodos *in vitro* para a determinação de IgE específica e nesta década foram publicados vários trabalhos enfocando principalmente análises comparativas entre estes métodos novos (*in vitro*) e os testes cutâneos (*in vivo*), e a partir daí os testes cutâneos começaram a ser reabilitados<sup>37</sup>.

O teste de punctura é o mais seguro e de fácil execução, tem boa reprodutibilidade e é considerado o melhor para uso na prática clínica diária de alergia. Na rotina é aconselhável que seja realizado em duplicata a fim de diminuir os resultados falso-negativos. Durante a realização de protocolos científicos, recomenda-se seu uso em quadruplicata<sup>38</sup>.

**Técnica do TP**

**Preparo da pele do paciente:** a pele deve ser limpa com algodão e álcool etílico, não devendo estar lesada ou com dermatites.

**Local do teste:** face média ventral (volar) dos antebraços.

**Execução do TP:** uma gota de cada substância a ser testada, em duplicata, em cada antebraço, é colocada na pele (epiderme) do paciente, com um intervalo mínimo de 3cm entre elas. A pele é então perfurada perpendicularmente através da gota com uma lanceta tipo Østerbale<sup>39</sup>, fazendo-se pressão suficiente durante cinco segundos para que a ponta da lanceta penetre na pele. Imediatamente após, a pele é enxugada com papel toalha. É utilizada uma lanceta para cada antígeno a ser testado.

**Leitura:** é feita após 15 minutos. As pápulas obtidas são delimitadas com uma caneta esferográfica de ponta fina. São considerados positivos os testes cujas pápulas apresentam diâmetro igual ou superior a 3mm, após desconto do diâmetro do controle negativo, quando este ocorrer. O diâmetro médio das pápulas é calculado em milímetros, conforme a equação  $D1+D2 / 2$ , onde D1 é o maior diâmetro da pápula obtida e D2 é o diâmetro perpendicular medido a partir da metade de D1. Este critério de leitura está de acordo com as normas do Sub-Comitê de Testes

Cutâneos da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (tabela 4)<sup>38</sup>.

**Tabela 4** - Resumo da técnica do teste de punctura

Material	Extratos alergênicos padronizados Controle positivo (Histamina) Controle negativo (veículo do extrato ou soro fisiológico)
Método	Lancetas Usar uma gota para cada alérgeno, na superfície volar do antebraço. Perfurar a pele com a lanceta.
Tempo de leitura	15 a 30 minutos
Interpretação	Pápula de 3mm de diâmetro, com pelo menos a metade do diâmetro da histamina e sem resposta do controle negativo.
Cuidados	Anafilaxia é rara, mas não devemos negligenciar. O paciente deve ser acompanhado por 30 minutos após o teste.

Outra forma de leitura é aquela baseada nos critérios da Sociedade Escandinava de Alergia, de 1974, em que o resultado é dado em cruzes, comparado-se o diâmetro das pápulas obtidas com os da histamina e do controle negativo (tabela 5)<sup>40</sup>.

**Tabela 5** - Resultado do teste de punctura & intradérmico (em cruzes) em relação ao tamanho da pápula obtida. (Segundo critério da Sociedade Escandinava de Alergia - 1974)

Teste	Antígeno	Histamina	Controle neg.
Negativo	-	*	-
+	< histamina e > controle neg.	*	- ou < antígeno
++	= histamina	*	- ou < antígeno
+++	> histamina e > controle neg. (pápula arredondada)	*	- ou < antígeno
++++	> histamina e > controle neg. (pápula c/ pseudópodes)	*	- ou < antígeno

OBS - \* Histamina com pápula > que 3mm.

**Substâncias testadas:** Devemos utilizar antígenos existentes no mercado de boa qualidade, com procedência conhecida e, quando disponíveis, padronizados. Como controle positivo é utilizada a histamina na concentração de 10mg/mL e, como controle negativo, o solvente do próprio extrato testado que em geral é uma solução glicerinada a 50% ou soro fisiológico.

A administração de anti-histamínicos deverá ser suspensa 96 horas antes do TP ou 14 dias antes no caso do uso prévio de Doxepina<sup>41-42</sup>.

**Teste intradérmico - TID**

O teste intradérmico pode ser utilizado para avaliação da hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE (reação imediata, anafilática ou Tipo I de Gell-Coombs), hipersensibilidade mediada por anticorpos IgG (reação por imuno-complexos, reação tipo III de Gell-Coombs ou reação de Arthus) ou por células (reação tardia ou Tipo IV de Gell-Coombs) a um determinado antígeno, que é injetado na derme superior com seringa e agulha apropriada.

Durante a avaliação da hipersensibilidade imediata, os antígenos testados pela via intradérmica devem estar em concentrações 25 a 50 vezes menores daquelas usadas nos testes de punctura. O teste intradérmico está indicado quando o teste de punctura for negativo. O teste intradérmico tem melhor reprodutibilidade que o teste de punctura, tem alta sensibilidade com extratos de baixa potência,

sendo utilizado para avaliação da potência e padronização de extratos alergênicos e dão mais reações adversas que os testes de punctura, ao redor de 2%. O TID permite que façamos uma titulação "in vivo" a um determinado antígeno, por exemplo, para se achar o "end point" antes do início de uma imunoterapia específica e pode ser usado na avaliação da imunidade tardia (tabela 3). A via intradérmica não é recomendada para testes com alimentos pelo maior risco de reações anafiláticas, os alimentos devem ser testados pela via epidérmica através dos testes de punctura<sup>24</sup>.

**Técnica do TID**

**Preparo da pele** – a pele deve ser limpa com algodão e álcool etílico.

**Local do teste** – usa-se a face média ventral (volar) do antebraço ou a face externa do braço.

**Execução do teste ID** - Injeta-se 0,05 a 0,1ml do antígeno a ser testado por via intradérmica com uma seringa do tipo alergia de 1mL, com uma agulha 10 x 4,5 ou 10 x 5 mantendo-se um intervalo mínimo de 3 cm entre cada antígeno e de 5 cm se o antígeno testado for veneno de *Hymenopteros*; quando a via de aplicação for correta, forma-se uma pápula na qual os poros da pele ficam em maior evidência, a pele fica com aspecto de "casca de laranja".

**Leitura** - após 15 a 30 minutos no caso da reação do Tipo I, onde é considerada como reação positiva pápulas

maiores que 3mm de diâmetro. Após quatro a oito horas, no caso da reação do Tipo III (reação de Arthus), onde eritema e edema com induração, as vezes hemorrágicas que podem evoluir para necrose, são considerados como reação positiva ou após 24 a 48 horas no caso das reações do tipo IV, onde nódulos subcutâneos doloridos iguais ou maiores que 5mm, são considerados como reação positiva (tabela 6)<sup>43</sup>. Na tabela 7, mostramos uma comparação entre os dois testes de punctura e intradérmicos<sup>44</sup>.

**Tabela 6** - Resumo da técnica do teste intradérmico

Material	Extratos alergênicos padronizados Controle positivo (histamina) Controle negativo (veículo extrato ou soro fisiológico)
Método	Seringa tipo alergia (tuberculina) de 1ml Agulha hipodérmica 10 x 5 Injeta-se 0,05 a 0,1ml do alérgeno via intradérmica. Face volar do antebraço.
Tempo de leitura	15 a 30 minutos, 4 a 8 horas e 24 a 48 horas.
Interpretação	Eritema e edema após 15 a 30 minutos é sugestivo de reação Tipo I Eritema e edema com induração após 4 a 8 horas, que progride para necrose é sugestiva de reação Tipo III (Reação de Arthus) Eritema, edema e nódulo de pelo menos 5mm após 24 a 48 horas indica reação Tipo IV (Reação de Mantoux)
Cuidados	O risco de anafilaxia é maior do que no teste de punctura. O risco é maior nos pacientes asmáticos. O paciente deve ser acompanhado por 30 minutos após os testes.

**Tabela 7** - Comparação dos testes de punctura e intradérmicos

	Punctura	Intradérmico
Segurança	>	<
Técnica	+ fácil	- fácil
Sensibilidade	<	>
Reprodutibilidade	<	>
Desconforto	<	>
Rapidez	>	<
Custo (\$)	<	>

### Teste com auto-soro (TAS)

O teste com auto-soro foi introduzido recentemente por Greaves em 1999. O TAS é usado na prática clínica na investigação das urticárias crônicas ou doenças auto-imunes. Este teste clínico pode ser usado com um razoável valor preditivo, quando positivo indica a presença de auto-anticorpos funcionais circulantes contra o receptor de IgE (FcεRI) e/ou IgE<sup>45</sup>.

#### Técnica do TAS

**Preparo da pele** - a pele deve ser limpa com algodão e álcool etílico.

**Local do teste** - usamos a face médio ventra (volar) do antebraço.

**Auto-soro** - 5ml de sangue venoso é colhido em um tubo de Vacutainer® sem anticoagulante, deixado a temperatura ambiente por 30 minutos, centrifugado a 500g / por 15 minutos e a seguir o soro é separado.

**Execução do TAS** - Injeta-se 0,05 ml do soro do paciente a ser testado por via intradérmica com uma seringa do tipo alergia de 1ml, com uma agulha 10 x 4,5 mantendo-se um intervalo mínimo de 5 cm entre o soro e os controles positivo (histamina 10 mg/ml) e negativo (soro fi-

siológico); quando a via de aplicação for correta, forma-se uma pápula na qual os poros da pele ficam em maior evidência, a pele fica com aspecto de "casca de laranja".

**OBS** - O TAS não deve ser aplicado em local que o paciente teve lesão urticariforme nas últimas 24 horas.

**Leitura** - após 30 e 60 minutos, medimos o eritema e as pápulas usando-se a fórmula:  $n = (d1 + d2)/4$ <sup>2</sup>, onde d1 é o maior diâmetro da pápula obtida e d2 é o diâmetro perpendicular medido a partir da metade de d1. O TAS positivo é definido quando induz um eritema e edema com diâmetro maior ou igual a 1,5mm ao do controle negativo quando este ocorrer (tabela 8)<sup>45</sup>.

**Tabela 8** - Resumo da técnica do teste com auto-soro (TAS)

Material	Soro do paciente Controle positivo (histamina) Controle negativo (veículo extrato ou soro fisiológico)
Método	Seringa tipo alergia (tuberculina) de 1ml Agulha hipodérmica 10 x 5 Injeta-se 0,05 a 0,1ml do soro via intradérmica. Face volar do antebraço.
Tempo de leitura	30 minutos e 1 hora
Interpretação	TAS-positivo é definido quando induz um eritema e edema com diâmetro maior ou igual a 1,5mm ao do controle negativo quando este ocorrer.
Cuidados	Os mesmos dos testes intradérmicos.

### Variáveis nos testes de punctura e intradérmicos

Os resultados esperados dos testes cutâneos que avaliam a reação do Tipo I, de Gell & Coombs, é função da quantidade e da qualidade do antígeno injetado na pele, da presença de IgE específica, do número de mastócitos cutâneos no local da injeção do antígeno, da desgranulação frente a determinado antígeno e da reatividade cutânea da pele do paciente aos mediadores liberados, principalmente a histamina. A reatividade à histamina, pode variar com a idade, a região do corpo que foi usada para a colocação do antígeno, a via de aplicação (via epidérmica ou intradérmica), a hora do dia e com algumas drogas as quais o paciente tenha usado antes dos testes<sup>13</sup>.

**Idade** - Há uma variação na incidência de testes positivos em relação à idade. Em parte devido as variações nos níveis de IgE, que são mínimos ao nascimento, vão aumentando na infância, atingem o pico na segunda década e caem progressivamente com o passar da idade. As crianças do nascimento até os três anos de idade têm reações com histamina em torno de 60% menor que a dos adultos. Por outro lado, a partir dos 50 anos começa a haver uma diminuição da reatividade cutânea a histamina e após os 71 anos de idade a reatividade cutânea está cerca de 73% da de um indivíduo adolescente. As reações cutâneas com antígenos específicos seguem o que já foi dito para a histamina<sup>46</sup>. Barbee *et al*<sup>47</sup> mostraram que 22% dos testes positivos foram em indivíduos de três a quatro anos de idade, 52% dos positivos até 70 anos e 16% dos positivos tinham mais de 75 anos.

**Área do corpo** - Há diferenças na reatividade à histamina em locais distintos do corpo e as mesmas diferenças ocorrem quando usamos antígenos específicos. A região dorsal é mais reativa à histamina que a dos antebraços. Em relação aos antebraços (face médio ventral - volar) a porção distal é menos reativa que a proximal, estas diferenças não devem ser levadas em conta na prática clínica diária<sup>48</sup>.

**Hora do dia** - Como muitas funções e respostas do corpo, a reatividade cutânea à histamina, tem sido relatada como tendo um ciclo circadiano. Em alguns estudos com

histamina, a menor reatividade foi às 7 horas e as maiores às 19 e às 23 horas<sup>49</sup>. Estudo feito por Vichyiamond P Nelson<sup>50</sup> com ragweed às 8 e às 16 horas, horários habituais em que são feitos os testes em clínicas e hospitais, os autores encontraram pequena diferença, tendo obtido reações maiores pela manhã do que a tarde, estatisticamente significantes, ao contrário de estudos anteriores com histamina. Estas diferenças não devem ser levadas em conta na prática clínica diária.

**Drogas** – Algumas drogas podem suprimir as respostas dos testes cutâneos. Os mais importantes são os anti-histamínicos (anti-H1) que podem variar dependendo do tipo de anti-H1 de 48 a 96 horas<sup>51</sup>. Os antidepressivos tricíclicos que têm potente atividade anti-H1 e anti-H2, por exemplo o Doxepina, também podem suprimir a resposta à histamina por até 14 dias<sup>42</sup>. Os anti-H2 podem suprimir a resposta à histamina mesmo quando usados isoladamente<sup>52</sup>. A teofilina e os broncodilatadores  $\beta$  adrenérgicos não apresentam supressão significativa frente à histamina ou alérgenos<sup>53</sup>. Os corticóides em doses moderadas como por exemplo: metilprednisolona 25 mg por dia, por sete dias, não têm efeito supressivo nos testes para avaliação da reação do Tipo I de Gell-Coombs ou imediata<sup>54</sup>. A aplicação crônica de um potente corticóide tópico, como por exemplo: clobetasol, pode suprimir a resposta ao teste cutâneo, devido a redução no número de mastócitos ou a imunossupressão no local do teste<sup>55</sup>.

#### **Testes cutâneos positivos em indivíduos não alérgicos**

Vários trabalhos têm determinado a prevalência de testes cutâneos imediatos positivos em indivíduos não alérgicos. Lindblad e Fari<sup>56</sup> usando extrato de pólen a 1000 PNU/ml, encontraram 2% a 8% de reações positivas (pápula > 5mm) em indivíduos não atópicos. Adinoff et al<sup>16</sup> testaram 13 antígenos padronizados em 200 indivíduos. Cinquenta tinham história pessoal de atopia; 90% deles tiveram testes positivos a pelo menos um alérgeno. Cinquenta outros não tinham história pessoal de atopias, mas tinham história familiar de atopia; 46% tiveram pelo menos um teste cutâneo positivo. Cem indivíduos não tinham história pessoal ou familiar de atopia; 29% tiveram pelo menos um teste cutâneo positivo<sup>56</sup>.

#### **Teste falso – positivo**

Uma das causas de teste falso – positivo, pode ser a colocação dos antígenos muito próximos um do outro no local da aplicação do teste. Embora alguns autores sugiram que a distância de 2 cm seja suficiente, outros referem que 5 cm seja mais seguro<sup>43</sup>. No caso de se estar testando venenos de Himenópteros não devemos colocar a histamina muito próxima do veneno, pois poderá ocorrer reação falso-positiva em até 10% das vezes, devemos manter pelo menos 6cm de distância entre os mesmos. Outra causa de teste falso-positivo é o uso de alérgenos não padronizados que pode conter alguma substância irritante<sup>57</sup>.

#### **Teste falso – negativo**

Pode ser devido à qualidade do extrato alergênico, a sensibilidade do indivíduo ou ser suprimido por alguma droga. Pode ocorrer de um teste ser falso-negativo logo após alguns dias a uma reação sistêmica grave, como no caso de uma reação anafilática a picada de abelhas ou à penicilina, onde ocorre o consumo exagerado de IgE específica para o determinado alérgeno. Neste caso devemos esperar pelo menos quatro semanas antes de procedermos aos testes cutâneos<sup>26</sup>. Pode ocorrer que alguns indivíduos tenham teste cutâneo negativo a determinado alérgeno, mas apresentem provocação positiva com o mesmo alérgeno no órgão alvo, isto costuma ocorrer mais freqüente com os alimentos<sup>58</sup>.

#### **Síndrome da pele excitada**

Também chamada de "Angry/Crazy Back Syndrome", onde ocorre um fenômeno regional, causado pela presença de uma reação fortemente positiva, que produz um estado de hiperreatividade cutânea, onde alguns locais do teste de contato tornam-se positivos (falso-positivos). Pode ocorrer principalmente com a formalina (formol) e o bicromato de potássio. A presença de quatro ou mais testes fortemente positivos (+++) e que não sejam relacionados entre si, isto é, não apresentem reação cruzada, denota esta síndrome. Quando isto ocorrer devemos esperar a recuperação da pele do paciente no local do teste e esperar pelo menos 21 dias antes de repetir o teste de contato, com uma substância de cada vez, para excluirmos as substâncias falsas positivas. As substâncias testadas não precisam necessariamente estar próxima entre si, para que ocorra este fenômeno<sup>59</sup>.

#### **Testes de contato (TC)**

O teste de contato (clássico) é usado para se detectar e definir possíveis agentes químicos exógenos que podem ser a causa de uma dermatite alérgica de contato. Tais agentes químicos podem causar dermatites por mecanismos imunológicos (hipersensibilidade) ou por mecanismos não imunológicos (tóxicos). O teste de contato é uma exposição experimental feita em condição especial, limitada local e temporalmente. Mediante este teste, podemos comprovar a sensibilização (alergia) da pele de um paciente a determinada substância.

Quando fazer o teste de contato? Nos casos de suspeita clínica de dermatite de contato, nos eczemas crônicos recorrentes ou nas dermatites com liquenificações. Na investigação inicial destes quadros, devemos usar uma bateria padrão ou rotina ("Standard")<sup>60</sup>. A bateria de contato padrão ideal seria aquela que conteria as substâncias às quais os pacientes ou a população estudada estaria sensibilizada. Se o resultado obtido com a bateria padrão for negativo ou se a(as) substância(s) positiva(s) não tiver(em) relação com a história e/ou exame físico do paciente, devemos fazer outras baterias de testes de contato para tentar achar o fator causal envolvido. Existem vários outros tipos de baterias de testes de contato citados nos vários compêndios de dermatologia, como por exemplo:

- 1) Profissional – pedreiros, pintores, enfermeiras, gráficos, mecânicos, etc.
- 2) Local das lesões – face, peri-oral, mãos, pés, pernas, genitais, etc.
- 3) Específicas – borracha, couro, cosméticos, dona de casa, drogas, etc.

Os testes de contato podem ser usados: na investigação etiológica dos eczemas de contato, na avaliação da imunidade celular, e na pesquisa e desenvolvimento de novas drogas e cosméticos pela indústria farmacêutica e/ou de cosméticos<sup>61</sup>.

#### **Técnica do TC**

**Preparo da pele do paciente** – a pele do paciente deve estar limpa, livre de cremes, pomadas ou qualquer tipo de substâncias, não apresentar sudorese excessiva ou lesão dermatológica no local do teste. Limpar a pele com algodão e um pouco de álcool etílico.

**Local do teste** – O teste é aplicado na região dorsal do tronco, tendo como limite superior a primeira vértebra torácica, como limite inferior os ossos da pelve e como limites laterais as linhas axilares posteriores. Não devemos aplicar o TC em locais em que a pele esteja lesada ou na vigência de dermatites agudas ou subagudas.

**Execução do TC** – podemos colocar as substâncias a serem testadas em câmaras de alumínio tipo Finn-Chamber<sup>®</sup> (Norgesplast A/S Noruega), que foram introduzidas e

padronizadas em 1975 por Pirilä<sup>62</sup> ou em papel filtro de 1 cm de lado colado diretamente em uma fita de micropore<sup>®</sup> de 2 cm de largura. As substâncias testadas podem vir em veículos diferentes como: vaselina pura, água, óleo de oliva, acetona, etc. Se a substância a ser testada for pastosa colocamos um cilindro de pasta de 5mm de comprimento por 2mm de espessura diretamente na câmara de alumínio e se for líquida devemos antes colocar dentro do contensor da câmara um disco de papel filtro e em seguida pingar uma a duas gotas da substância o suficiente para umedecer o papel filtro. Se usarmos o papel filtro, este é colado diretamente na fita de micropore e o procedimento é semelhante ao anterior. Usamos uma câmara para cada substância a ser testada, após a identificação de cada substância colar a fita com os contensores na pele do dorso do paciente a partir da extremidade inferior pressionando gradualmente de baixo para cima, em seguida pressionar levemente cada câmara para uma distribuição uniforme da substância do teste. O paciente não deve realizar movimentos bruscos ou molhar o local em que estão colocados os contensores até o dia da sua retirada.

**Primeira Leitura** – após 48 horas, demarcamos o local, os contensores são retirados e procedemos a primeira leitura.

**Segunda leitura** - a leitura final é feita após 96 horas da colocação do teste.

A leitura segue o padrão proposto pelo Grupo Internacional de Dermatites de Contato<sup>63</sup>:

- (-) reação negativa
- (?) reação duvidosa – eritema leve mal definido sem edema
- (+) reação fraca - eritema mais edema, infiltração e raras vesículas
- (++) reação positivo forte - eritema, infiltração, pápulas, vesículas isoladas
- (+++) reação positivo muito forte - eritema, infiltração, pápulas, vesículas agrupadas com bolhas.
- RI - reação irritativa

As reações alérgicas de contato por hipersensibilidade tendem a aumentar entre a primeira e a segunda leitura, por exemplo, uma reação que era de + na primeira leitura (48 horas) passa a ++ na segunda leitura (96 horas), ao contrário das reações irritantes que em geral diminuem entre a primeira e segunda leitura, por exemplo, uma reação que era de +++ na primeira leitura passa a ++ na segunda leitura.

Os pacientes não deverão estar em uso de corticóides sistêmicos ou imunossupressores 30 dias antes do TC. Os corticóides tópicos não devem ser aplicados no local da aplicação do TC pelo menos 72 horas antes deste<sup>54-55</sup>.

**Substâncias testadas** – devemos usar sempre substâncias de origem conhecida e padronizadas de acordo com a literatura especializada. Em 1995, foi formado o Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC), que propôs a elaboração de uma bateria-padrão de contato brasileira, que foi baseada na bateria de contato Standard padrão americano com 22 substâncias autorizadas pelo FDA - Food and Drug Administration<sup>60</sup>, acrescidas de oito substâncias de uso freqüente no Brasil (tabela 9)<sup>64</sup>. Nunca devemos testar substâncias que não conhecemos a sua composição, fórmula, concentração, etc., pois poderá ocorrer reação irritativa, falso-positivas ou mesmo ocorrer à sensibilização do paciente com a mesma. Alguns testes de contato podem ser realizados com substância no estado ("as is") como por exemplo: drogas de uso tópico, tecidos, serragem de madeira e alguns cosméticos<sup>61</sup>.

**Tabela 9** - Bateria- padrão sugerida pelo Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC) substâncias, concentrações e veículos.

Substância	Concentração (%)	Veículo
Antraquinona	2	VS*
Bálsamo do Peru	25	VS*
Benzocaína	5	VS*
Bicromato de potássio	0,5	VS*
Butil fenol para terciário	1	VS*
Carba "mix"	3	VS*
Cloreto de cobalto	1	VS*
Colofônio	20	VS*
Epóxi-resina	1	VS*
Etilenodiamina	1	VS*
Formaldeído	1	Água
Hidroquinona	1	VS*
Irgasan	1	VS*
Kathon CG	0,5	VS*
Lanolina	20	VS*
Mercapto "mix"	2	VS*
Neomicina	20	VS*
Nitrofurazona	1	VS*
Parabeno "mix"	15	VS*
Parafenilenodiamina	1	VS*
Perfume "mix"	7	VS*
PPD "mix"	0,4	VS*
Prometazina	1	VS*
Propilenoglicol	10	VS*
Quaternium 15	1	VS*
Quinolina "mix"	6	VS*
Sulfato de níquel	5	VS*
Terebintina	10	VS*
Timerosal	0,1	VS*
Tiuran "mix"	1	VS*

\* VS - Vaselina sólida

Obs – é recomendado o uso de luvas de látex ou polietileno na preparação e aplicação das substâncias do teste de contato, para se evitar possível sensibilização do técnico / manipulador (tabela 10)<sup>60</sup>.

**Tabela 10** - Resumo da técnica do teste de contato clássico

Material	Substâncias padronizadas
	Câmaras de alumínio (Finn-Chamber <sup>®</sup> ) ou Micropor c/ papel filtro
Método	Após colocar os alérgenos nas câmaras / papel filtro
	Colar os contensores nas costas do paciente que devem ser removidos após 48 horas (1ª leitura).
Tempo de leitura	48 horas (1ª. Leitura) e 96 horas (2ª. Leitura)
Interpretação	O aparecimento de vesículas denota reação positiva.
Cuidados	Poderá ocorrer reação intensa que necessite tratamento com corticóide tópico.
	Há possibilidade de sensibilização do paciente e do técnico / manipulador.
	O técnico / manipulador deve usar luvas na preparação.

### **Teste de contato com radiação ultravioleta (TCRUV)**

Algumas substâncias precisam da radiação ultravioleta (fotons) para sensibilizar a pele, como por exemplo: certas drogas, corantes alimentares e cosméticos. As dermatites de foto-sensibilidade localizam-se em regiões descobertas, como: face, pescoço, área em "V" supra-esternal, face dorsal dos membros superiores, dorso das mãos. No caso da dermatite ser grave, podemos também ter lesões em áreas extensas e cobertas.

A técnica do teste de contato com radiação UV é a mesma do teste de contato clássico, a diferença é que na primeira leitura, após a retirada da fita de contensão do teste de contato, o local é exposto a uma lâmpada especial tipo Kromayer com um filtro que absorva radiações UV abaixo de 3.200 Å ou uma lâmpada de xenônio (Osram® XFB 6.000, ou Toshiba® FL20SE-30, ou Philips® TL ou Waldmann® UV 21) a uma distância de 50 centímetros por 16 minutos. Como controle usamos a mesma substância em outro local do corpo, porém sem expor este local a irradiação UV<sup>65</sup>.

### **Relação onde se encontram os principais contactantes<sup>66</sup>**

**Bálsamo do Perú** – extraído da árvore *Toluifera perireia*, composto aromático utilizado em perfumes e flavorizantes. Tem ação antifúngica, antibactericida e escabicida.

Usos: cosméticos, batons, loção pós barba, esmalte unhas, sabonetes, xampus, loções capilares, medicamentos tópicos, supositórios, expectorantes, adesivos, especiarias (cravo, canela, curry, baunilha), chocolate e bebidas tipo cola. Reações cruzadas: colofônio, bálsamo de tolú, terebintina e tintura de benjoim.

#### **Bicromato de potássio**

O cromo é o sensibilizante profissional mais comum nos homens.

Usos: cimento e análogos, porcelanas, reveladores fotográficos, papel mata-mosca, tinta de escrever, tintas a óleo, vernizes, tintas amarela e alaranjadas, fósforos, fogos de artifício, objetos cromados, fluído de radiadores, baterias, graxas, couro (curtimento), borrachas, tecidos estampados, impermeabilizantes, cosméticos (sombra e rimel), tatuagem, conservante leite, detergentes e branqueadores, cêras de assoalho, polidores de metais, colas, adesivos e fios de sutura cromados.

**Carba mix** – Difenilguanidina (DPG) e Dimetilcarbamato de Zinco.

Usos: borrachas em geral, elásticos de roupas, luvas, esponjas de maquiagem, travesseiros, preservativos, roupas de mergulho, pneus, brinquedos, equipamentos de diálise, desinfetantes, fungicidas, adesivos, sabões e xampus.

#### **Cloreto de cobalto**

Usos: esmaltes naturais e sintéticos, detergentes, cimentos, cerâmicas, adubos, ligas metálicas, graxas, lubrificantes, esmaltados, manufatura da vitamina B12, tintura de cabelos, tatuagens e tintas em geral.

#### **Colofônio**

Resina natural amarela obtida do óleo de pinho. Breu.

Usos: antideslizante para mãos atletas, borracha, cal, fita adesiva, esparadrapos, esmalte unhas, colas, ceras depilação, fitas isolantes, resinas sintéticas, papéis, lacre, vernizes, tintas de impressão, sabões e cosméticos.

#### **Epoxi resina**

Resina plástica de uso industrial

Usos: adesivos, colas, laminados, tintas em geral, poli-vinil, armação de óculos, luvas de vinil, sacolas, cola dentária, resina plástica industrial e borracha.

### **Etilenodiamina**

Líquido incolor e alcalino, usado pela indústria farmacêutica e de cosméticos como estabilizante de cremes tópicos.

Usos: cremes dermatológicos, teofilina (estabilizante), germicidas, fungicidas, inseticidas, corantes, ceras, solventes, borracha, anticoagulantes, resina epoxi, graxas sintéticas, lubrificantes, soluções oculares e nasais, anti-histamínicos, preparações veterinárias. Reações cruzadas: difenidramina e clorfenoxamina. Obs: fotosensibilizante.

#### **Formaldeído**

Usos: cosméticos (xampus, desodorantes, perfumes, esmalte de unhas, permanente), corantes de couro, fotografia, tecidos sintéticos, tinturas, papel, fixadores em patologia, borracha sintética, fertilizantes, plásticos, resinas, fungicidas, inseticidas, desinfetantes, colas, cera e vacinas. Reação cruzada com glutaraldeído.

**Kathon CG** – metilcloroisotiazolinona + metilisotiazolinona

Usos: cosméticos em geral.

**Perfume Mix** – álcool cinâmico, aldeído alfa amil cinâmico, eugenol, isoeugenol, geraniol, hidroxycitronelal e Oak Moss Absolute.

Usos: condimentos, cosméticos, óleos essenciais de perfumes (canela, jacinto), álcool cinâmico, aldeído alfa amil cinâmico e eugenol. Obs: Fotosensibilizante.

**Mercapto-Mix** - Mercaptobenzotiazol + Dibenzotiazol dissulfeto + Morfolinilmercaptobenzotiazol + N-ciclo-hexil 2 benzotiazol sulfenamida.

Usos: aceleradores da borracha, artefatos de borracha em geral (luvas, calçados, solas, preservativos, travesseiros, roupas de mergulho, pneus, brinquedos, esponjas, etc.), óleo de corte, graxas, adesivos, cimento à prova d'água, detergentes, produtos veterinários, revelação de fotos, anti-corrosivos e fungicidas.

#### **Neomicina**

Antibiótico aminoglicosídeo muito usado topicamente.

Usos: desodorantes, cosméticos, sabonetes, rações animais e drogas tóxicas. Reações cruzadas com: gentamicina, kanamicina, estreptomina, tobramicina, bacitracina.

#### **Nitrofurazona**

Tópicos nasais, supositórios, medicamentos tópicos, colírios e gotas auriculares.

**Parabeno – Mix** - Metil – etil – propil – butil e benzilparabenos.

Utilizado como conservantes em cosméticos, drogas e alimentos.

Usos: cosméticos, alimentos (maionese, molhos, temperos, mostarda, congelados e vegetais industrializados), drogas tóxicas e sistêmicas, óleos, gorduras, gomas, polidores de sapatos, tecidos, armação de óculos e fungicidas. Reação cruzada: Bálsamo do Peru e benjoim.

#### **Parafenilenodiamina**

Amina aromática usada como corante. Usos: cosméticos, tônicos capilares, tintura escura de cabelos, corantes em couro, plásticos, anestésicos locais, borracha preta, anti-oxidante na indústria de petróleo (óleos, graxas); tintura de tecidos, couro, peles e pelos e reveladores fotográficos. Reação cruzada: compostos nitrogenados aromáticos, benzocaina, fotoprotetores com PABA.

**PPD "MIX"** – N-isopropil, N-fenil e N-difenil parafenilenodiamina.

Borracha, borracha preta, manufatura primária de borrachas, pneus, botas, luvas, máscaras, bolas e equipamentos manufaturados com borracha em geral.

#### **Prometazina**

Anti-histamínicos (tópicos e sistêmicos) e neurolépticos. Reação cruzada: com o grupo das fenotiazinas e compos-

tos com radical paraminobenzóico. Obs: fotossensibilizante.

#### **Quaternium – 15**

É um conservante muito usado na indústria de cosméticos, tem atividade bactericida e fungicida. É liberador de Formaldeído.

Usos: cosméticos (xampus, sabões, cremes, loções), drogas tópicas, cimento dentário, adesivos, papéis, tintas e polidores. Reação cruzada: formol.

#### **Sulfato de níquel**

O níquel é o sensibilizante mais comum nas mulheres.

Usos: bijuterias, acessórios de vestuários, ligas metálicas, detergentes, inseticidas, fungicidas, cimento, cerâmicas, aço inox, tintura de cabelo, tintas, tecidos e preparados de limpeza de metais.

**Tiuram – MIX** - Tetrametiltiuramdisulfeto + Tetrametil-tiuranmonossulfeto

Usos: artefatos de borracha em geral (luvas, calçados, roupas, preservativos, travessieiros, esponja, brinquedos, pneus), colas, adesivos, equipamentos de diálise renal, desinfetantes, fungicidas, inseticidas, cosméticos (xampus, sabonetes), drogas anti-álcool (Antabuse) e escabidas. Reação cruzada: grupo Tiuran.

#### **Timerosal**

Anti-séptico usado como conservante pela indústria farmacêutica e de cosméticos.

Usos: cosméticos, drogas tópicas (colírios, anti-sépticos, pomadas), vacinas e soros. Reações cruzadas com: sais orgânicos e inorgânicos de mercúrio e oxicans.

#### **Teste aberto de aplicação repetida (TAAR)**

Na prática clínica o TAAR pode ser usado principalmente na investigação de reações adversas ou alérgicas a drogas de uso tópico, alguns cosméticos no estado ("as is"), alérgenos "fracos" ou substâncias irritantes. Pacientes com teste de contato "clássico" com resultado duvidoso (? eritema sem edema) podem ter até 44% de positividade quando testados com o TAAR<sup>67</sup>. O TAAR é muito usado pela indústria farmacêutica/cosméticos em experimentos com cobaias para se achar a concentração "ideal" de um novo produto a ser lançado no mercado<sup>68</sup>.

#### **Técnica do TAAR**

**Preparo da pele** – a pele deve estar limpa, livre de cremes ou pomadas e não apresentar lesões dermatológicas ou pápulas urticariformes no local do teste pelo menos 24 horas antes da aplicação do teste.

**Local do teste** – antebraço na face média ventral-volar com 5 cm<sup>2</sup> de área ou na fossa ante-cubital.

**Execução** – esfrega-se suavemente a substância que se quer testar com a pele.

**Leitura** – a primeira leitura deve ser realizada após 15 minutos a primeira aplicação e a segunda leitura após uma hora, as demais devem ser realizadas diariamente. O aparecimento de reação urticariforme ou vesículas é considerado positivo.

Se o teste for negativo continuar com uma aplicação duas vezes por dia por sete dias consecutivos, na mesma área da primeira aplicação ou até a ocorrência de alguma reação local.

Obs – poderá ocorrer à sensibilização do paciente. (tabela 11)

#### **Testes de contato de leitura imediata (TCLI)**

O teste de contato de leitura imediata é usado para auxiliar no diagnóstico da urticária de contato que costuma aparecer entre 15 minutos a uma hora após a pele ter mantido contato com o agente causador. Podemos ter a urticária de contato imunológica, mediada por IgE e a urticária de contato não imunológica, provocada por fatores

irritantes. Os sintomas podem ser de um simples prurido, eritema, edema ou pápula e nos indivíduos mais sensibilizados pode ocorrer urticária generalizada ou até mesmo reações anafiláticas graves<sup>69</sup>.

**Tabela 11** - Resumo da técnica do teste aberto de aplicação repetida - TAAR

Material	Substâncias do teste
Método	coloca-se a substância do teste em contato com a pele (volar ou fossa ante-poplíteia) duas vezes por dia, até sete dias, ou até o aparecimento de lesão dermatológica
Tempo de leitura	1ª. leitura: 30 minutos a 1 hora, as demais a cada 24 horas até 7 dias.
Interpretação	reações urticariformes (eritema+edema) ou vesículo-pápulas são consideradas como positivas.
Cuidados:	os mesmos dos testes de punctura e intradérmicos, poderá ocorrer sensibilização do paciente

#### **Técnica do TCLI**

**Preparo da pele** – a pele deve estar limpa, livre de cremes ou pomadas e não apresentar lesões dermatológicas ou pápulas urticariformes no local do teste pelo menos 24 horas antes.

**Local do teste** – face volar (médio ventral) dos antebraços.

**Execução** – esfrega-se suavemente a substância que se quer testar com a pele.

**Leitura** – após 15 minutos e até uma hora, o aparecimento de reação urticariforme é considerada positiva.

Obs – no caso de urticária de contato por látex podemos fazer o teste do dedo de luva, onde cortamos um dedo de uma luva de látex e a vestimos no paciente, aguardamos por uma hora, se não ocorrer reação, vestimos a luva inteira e aguardamos por mais uma hora para efetuarmos a leitura (tabela 12)<sup>69</sup>.

**Tabela 12** - Resumo da técnica do teste de contato de leitura imediata

Material	Substâncias do teste
Método	coloca-se a substância suspeita em contato com a pele
Tempo de leitura	até 1 hora
Interpretação	reações urticariformes (eritema+edema) são consideradas como positivas.
Cuidados	os mesmos dos testes de punctura e intradérmicos

#### **Testes cutâneos e hipersensibilidade segundo Gell-Coombs**

Em 1969, Gell e Coombs<sup>70</sup> propuseram uma classificação dos mecanismos de hiper-sensibilidade com a qual ganharam o prêmio Nobel de medicina naquele ano. Esta classificação apesar de ser antiga, de não ser a ideal, ainda é usada "didaticamente" até hoje. Na tabela 13 fazemos um resumo dos principais testes cutâneos que podem ser indicados de acordo com o diagnóstico e/ou mecanismo imunológico envolvido<sup>71-72</sup>.

**Tabela 13** – Testes cutâneos e a classificação de Gell – Coombs. Indicações quanto ao diagnóstico.

Tipo reação	Diagnóstico	Tipo de teste
I	rinite, asma, conjuntivite, choque anafilático, urticária, angioedema	punctura / intradérmico
Anafilática	urticária de contato	punctura/ contato imediato
II	púrpura trombocitopênica por carbomal ou brominovalum.	Teste de contato "clássico"
Citotóxica	reações adversas a quinina ou quinidina	
III	vasculites	Teste intradérmico (Reação de Arthus)
Imunocomplexos		
IV	dermatite de contato, eritema pigmentar fixo, fotodermatites	Teste de contato clássico/Fototeste de contato
Tardia		

## Conclusões

Os autores fizeram revisão ampla e minuciosa deste assunto que sem dúvida é de fundamental importância na prática diária do médico alergista e de outros de especialidades correlatas. Alguns tópicos foram abordados pela sua importância na alergologia-imunologia clínica e por não serem fáceis de se encontrar mesmo em livros textos da especialidade.

## Referências

- Blackley CH. Hay fever: its causes, treatment and effective prevention; experimental researches. 2a. ed. London; Baillieres Tindal and Cox; 1880.
- Smith HL. Buckwheat-poisoning with report of a case in man. Arch Int Med 1909;3:350.
- Walter IC. Studies on the sensitization of patients with bronchial asthma to the different proteins found the dandruff of horse and in the hair of the cat and the dog and to the sera of these animals. J Med Res 1917;35:497.
- Mantoux C. Intradermoréaction de la tuberculose. Cr Acad Sci 1908;147:355.
- Schloss OM. A case of allergy to common foods. Am J Dis Child 1912;3:341.
- Lewis T, Grant RT. Vascular reactions of the skin to injury. Heart 1924;11:209.
- Pepys J. Skin tests in diagnosis. In Gell PGH, Coombs RRA ed Clinical Aspects of Immunology. 2a. ed. Philadelphia: FA Davis; 1968. p. 189-220.
- Jadassohn., apud In Bandman HJ, Dohn W e Romiti N. Las pruebas epicutâneas. 1ª ed. Madrid: Editorial Científico Médica; 1973. p.1.
- Block, apud In Bandman HJ, Dohn W e Romiti N. Las pruebas epicutâneas. 1ª ed. Madrid: Editorial Científico Médica; 1973. p.1.
- Cooke RA, van der Veer AJr. Human sensitization. J Immunol 1916;1:201-305.
- Rapaport BZ, Becker EL. Quantitative studies in skin testing IV. The volume -response relationship. J Allergy 1949;20: 358.
- Hill LW. Food sensitivity in 100 asthmatic children. N Engl J Med 1948;238:657.
- Spector SL. Provocation testing in clinical practice. In Clinical Allergy and Immunology. 1a.Ed. New York: Marcel Decker; 1995.
- Noon L, Cantar BC. Prophylatic inoculation against hay fever. Lancet 1911; i: 1572.
- Stull A, Cooke R, Tennant J. The allergen content of pollen extracts. Its determination and its deterioration. J Allergy 1993; 4: 455.
- Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration- approved standardized extracts. J Allergy Clin Immunol 1990;86: 766.
- Ipsen H, Klysner SS, Larsen J.N. Allergenic extracts. In Middleton EJr, Reed CE and Ellis EF, Allergy Principles and Practice. 4 th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1993 p. 529-553.
- Arlan LG, Vyszanski-Moher DL, Fernandez-Caldas E. Allergenicity of the mite, Blomia tropicalis. J Allergy Clin Immunol 1993; 91:1042-1050.
- Maasch HJ, Wahl R, Fuchs T. Application of the first international standard of Dermatophagoides pteronissynus (house dust mite). Int Arch Allergy Appl. Immunol 1987;84:363-372.
- Ford A, Seagroatt V, Platts-Mills TAE. A collaborative study on the first international standart of Dermatophagoides pteronissynus (house dust mite) extract. J Allergy Clin Immunol 1985; 75:676-686.
- Cuthbert OD. Storage mite allergy. Clin Rev Allergy 1990;8: 69-86.
- Mendes E. Alergia no Brasil. 1ª ed. São Paulo: Manole; 1989.
- Gordon EH, Krouse HA. Delayed cutaneous hypersensitivity in normals: choice of antigens and comparison to in vitro assays of cell mediated immunity. J Allergy Clin Immunol 1983;72: 487-494.
- Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick test (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol 1989;83:683-690.
- Platts-Mills TAE, Solomon WR. Aerobiology and inhalant allergens, In Middleton EJr, Reed CE and Ellis EF, Allergy Principles and Practice. 4a. ed. St Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 469-528.
- Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms. Ann Intern Med 1976;85:56-59.
- Lockey RF. Systemic reactions to sting ants. J Allergy Clin Immunol 1974;54:132-146.
- Kang B. Study on cockroach antigen as a probable causative agent in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1976;58: 357-365.
- Schou C. Defining allergens of mammalian origin. Clin Exp Allergy 1993; 23:7-14.
- Anderson MC, Baer H, Ohman JIJr. A comparative study of the allergens of cat urine, serum, saliva, pelt. J Allergy Clin Immunol 1985;76:563-569.
- Ohman JL, Lowell FC, Bloch K.J. Allergens of mammalian origin. Properties of a major feline allergen. J Immunol 1974; 113:1668-1677.
- Brown PR, Leiterman K, Ohman JIJr. Distribution of cat allergen 1 in cat tissues and fluids. Arch. Appl. Immunol 1984; 74: 67-70.
- De Goot H, Goei KGH, van Swieten P, Aalberse RC. Affinity purification of a major and a minor allergen from dog extract: serologic activity of affinity-purified Can f I and Can f I-depleted extract. J Allergy Clin Immunol 1991;87: 1056-1065.
- Marsh DG, Goodfriend L, King TP. Allergen nomenclature. Bull WHO 1986; 64: 767-774.
- Chapmann MD, Platts-Mills TAE. Purification and characterization of the major allergen from Dermatophagoides pteronissynus antigen P<sub>1</sub>. J Immunol 1980; 125: 587-592.
- Maibach HI, Lammintausta K, Berardesca E, Freeman S. Tendency to irritation: sensitive skin. J Acad Dermatol 1989; 21: 833-835.
- Maasch HJ, Fisher B, Wahl R, Wahl U. Comparison of histamine release assay and RAST inhibition as tools for allergen extracts standardization. Int Arch Allergy Appl Immunol 1984; 73:314.
- Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing – Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1989;44 (suppl 10): 1-59.

39. Osterbale O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:175.
40. Standardization of diagnostic work in allergy. *Acta Allergol* 1974; 29:239.
41. Harvey RP, Schocket AL. The effect of H1 and H2 blockade on cutaneous histamine response in man. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:136.
42. Rao HS, Menon PK, Hilman BC. Duration of suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:752.
43. Voorhost R. Perfection of skin testing technique. *Allergy* 1980; 35:247.
44. Nierop G, Voorhorst R, Temmerman-van de Vijver RL. Atopic skin tests reevaluated X Comparison of perfected technique of intracutaneous skin testing and prick test performed with a modified Morrow-Brown needle. *Ann Allergy* 1981;46:105.
45. Greaves MW, Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM and Kobza BA. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999;140:446-452.
46. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711.
47. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC. Immediate skin test reactivity in a general population sample. *Ann Intern Med* 1976;84:129.
48. Alexander HL, McConnell FS. The variability of skin reactions in allergy. *J Allergy* 1930;2:23.
49. Lee RE, Smolensky MH, Leach CS. Circadian rhythms in the cutaneous reactivity to histamine and selected antigens. *Ann Allergy* 1977;38:231.
50. Vichyanond P, Nelson HS. Circadian variation of skin reactivity and allergy skin tests. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83: 1101.
51. Cook TJ, MacQueen PM, Witting HJ. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:71.
52. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:895.
53. Abramowitz PW, Perz MM, Jonson CE. Effect of theophylline, terbutaline, and their combination on the immediate hypersensitivity skin test reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66: 123.
54. Slott RI, Zweiman B. A controlled study of the effect of corticosteroids on immediate skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:229.
55. Pipkorn U, Hammariung A, Enerbaeck L. Prolonged treatment with topical corticosteroids results in a inhibition of the allergen-induced weal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:19.
56. Lindblad JH, Farr RS. The incidence of positive intradermal reactions and demonstration of skin sensitizing antibody to extract of ragweed and dust in humans without history of rhinitis or asthma. *J Allergy* 1961;32:392.
57. Koller KY, Pirker C, Jarisch R. Influence of the histamine control on skin reactivity in skin testing. *Allergy* 1992;47:58.
58. Huggins KGS, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975; ii: 148.
59. Fischer AA. The Evolution of the Terminology of "Crazy" or "Angry" Back Syndrome in Patch Testing Procedures. *Cutis* 1996;58:389.
60. Andersen K, Burrows D, White IR. Allergens from the standard series. In *Textbook of Contact Dermatitis*. 1a. ed. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 416-456.
61. Held E, Johansen JD. Contact allergy to cosmetics: testing with patients' own products. *Contact Dermatitis* 1999;6:310-315.
62. Piriã V. Chamber test versus patch test for epicutaneous testing. *Contact Dermatitis* 1975;1:48-52.
63. Adams RC. Patch testing – a recapitulation. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:629-643.
64. Belliboni N. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de contato. *Anais Brasileiros Dermatol.* 2000;75:147-156.
65. Rosen C. Photo-induced drug eruptions. *Semin Dermatol* 1989; 8:149-157.
66. Carvalho LP, Rios JBM. *Alergia Clínica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982.
67. Nakada T, Hostynek JJ, Maibach HI. Use tests: ROAT (repeated open application test) / PUT (provocative use test): an overview. *Contact Dermatitis* 2000; 43(1):1-3.
68. Metha SS, Reddy BSN. Cosmetic dermatitis-current perspectives. *International Journal of Dermatology* 2003;42:533-542.
69. Lahti A, Maibach HI. Contact urticaria syndrome. In Moschella SL and Hurley HJ eds. *Dermatology*. 1ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992: p. 443-440.
70. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical Aspects of Immunology*. 2ª ed. Philadelphia: FA Davis Co; 1969.
71. Bruynzell DP, Ketel WGV. Patch testing in drug eruptions. *Semin Dermatol* 1989;8:196-203.
72. Alanko K, Stubb S, Reitamo S. Topical provocation of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1987;116:561-567.

## Correspondência:

Antônio Abílio Motta  
Hospital das Clínicas de São Paulo da Faculdade de Medicina da USP.  
Serviço de Imunologia Clínica e Alergia  
Av. Dr. Enéas de Aguiar, nº 55 / 8º Andar - Bloco 3  
05354-000 - São Paulo - SP  
Fone/fax: 0XX-11-3069-6225  
E-mail: imunoclinica@hcnet.usp.br  
abimotta@usp.br