



Extratos Alergênicos para Diagnóstico e Imunoterapia

Teste diagnóstico intradérmico



I. INTRODUÇÃO

O diagnóstico das alergias mediadas por anticorpos tipo E (IgE) implica na identificação dos alérgenos aos quais o paciente é sensível, identificação essa, essencial para uma correta recomendação do controle de ambiente, assim como para o sucesso da imunoterapia. Para esse fim são utilizados testes cutâneos de puntura e/ou intradérmicos. O teste intradérmico é o teste cutâneo mais sensível, sendo indicado, no geral, quando os testes de puntura derem negativos, mas a história clínica de exposição ao alérgeno é evidente.

II. APRESENTAÇÃO

- Apresentação: frasco-ampola neutro classe 1, âmbar, com tampa de borracha butílica e lacre de alumínio autoclavável.
- Veículo: ácido fênico 0,4% em solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%).
- Volume: 1,5 a 3 mL.
- Número de testes por frasco: 10 a 20 testes.
- Unidade de padronização: peso por volume (p/v), conteúdo proteico total (µgP/mL) ou Unidade de Reatividade Cutânea (URC), dependendo da natureza dos extratos.
- Conservação: entre 2 e 10°C.
- Validade: 12 meses a partir da data de manipulação.

III. ALÉRGENOS DISPONÍVEIS

A Alergolatina oferece uma variedade de alérgenos para uso em testes cutâneos intradérmicos. Tais alérgenos são disponibilizados avulsos ou agrupados em misturas, montadas de acordo com a incidência dos antígenos em nosso meio.

Vide Guia de Referência – Extratos Alergênicos para Diagnóstico e Imunoterapia.

IV. INFORMAÇÕES GERAIS

A) DESCRIÇÃO

O teste intradérmico consiste em injetar os extratos alergênicos através de agulhas finas nas primeiras camadas da pele. Possui uma leitura rápida, geralmente 15 minutos após a sua realização. Através da medição das respostas cutâneas, o profissional habilitado é capaz de inferir o grau de sensibilidade que o paciente possui aos alérgenos testados.

B) INDICAÇÃO

O teste é indicado em pacientes com suspeita de processo alérgico mediado por IgE, com o objetivo de identificar os alérgenos aos quais o paciente é sensível. É realizado somente após uma avaliação clínica cuidadosa e, no geral, quando os testes de puntura derem negativos, mas a história clínica de exposição ao alérgeno é evidente. É considerado frequentemente nos casos de anafilaxia à picada de insetos¹ e à drogas^{2,3}, normalmente após testes de puntura, pois os testes intradérmicos possuem maior chance de ocorrência de reações adversas⁴.

C) VANTAGENS E DESVANTAGENS

Os testes intradérmicos são mais sensíveis que os testes de puntura^{4,5}, ou seja, levam a menos falso-negativos. Em contrapartida possuem a desvantagem de se testar uma variedade menor de alérgenos por vez, além de apresentar maior chance de ocorrência de reações adversas^{4,6}.

D) CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações absolutas para a realização de testes cutâneos. Pacientes: **1** – com asma não controlada; **2** – com doenças cardiovasculares; e **3** – em uso de medicamentos beta bloqueadores e inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) devem ter maior atenção acerca de possíveis reações adversas⁴.

E) USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Não há evidência de que extratos alergênicos levem a danos no feto durante a gravidez, não havendo estudos pré-clínicos para avaliar o efeito dos extratos na reprodução animal. Devido à capacidade dos mediadores dos mastócitos de causar contração uterina^{7,8}, extratos alergênicos devem ser aplicados em grávidas apenas quando absolutamente necessário. Não há estudos sobre a secreção de componentes alergênicos no leite materno, nem o seu possível efeito em lactentes.

F) USO EM CRIANÇAS E IDOSOS

Artigos mostram que os testes intradérmicos podem ser realizados com confiabilidade em bebês e crianças^{9,10}. A reação de pápula produzida após os testes cutâneos tende a ser menor em crianças e idosos. A prevalência de testes cutâneos positivos aumenta até os 30 anos, havendo em seguida um declínio, principalmente após os 50 anos¹¹. É indicado o uso de controle positivo junto a cada bateria de testes.

G) REAÇÕES ADVERSAS

Todos os produtos alergênicos são capazes de gerar reações adversas locais e sistêmicas, nos pacientes mais sensíveis. As reações locais (pápula e eritema) são esperadas e podem persistir por dias. Porém, se forem muito intensas, com prurido, dor e inchaço, podem ser indicativas de uma reação adversa sistêmica subsequente¹². Reações sistêmicas como angioedema, urticária, asma, rinite, tosse, conjuntivite, bradicardia, hipotensão, perda de consciência e anafilaxia¹³ são muito raras.

H) PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

1 – Realizar os testes cutâneos somente depois de devida avaliação clínica do paciente; **2** – de maneira recíproca, extratos alergênicos de uso em testes de puntura não devem ser utilizados para testes intradérmicos. Os extratos para testes de puntura geralmente são mais concentrados, além de possuírem glicerina na sua composição; **3** – se o paciente relatar quadros de alta sensibilidade à certas drogas ou alimentos, como quadros de anafilaxia, o teste deve ser iniciado com diluições seriadas da concentração do alérgeno usual; **4** – as reações adversas são mais propensas a ocorrer se o teste cutâneo for realizado logo após a exposição do paciente a grande quantidade de alérgenos aos quais ele é sensível; **5** – pacientes com sintomas ativos de asma possuem risco de agravamento temporário dos sintomas após os testes cutâneos (risco maior de reações adversas sistêmicas); **6** – os pacientes com histórico clínico de alta sensibilidade devem ser testados com menores quantidades de extratos por vez, e esses devem ser aplicados em apenas um braço; **7** – durante a injeção, deve-se evitar vasos sanguíneos superficiais, sendo impróprio o aparecimento de sangramentos; **8** – os extratos não devem ser administrados se houver suspeita de hipersensibilidade a qualquer componente do excipiente;

I) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1 – Pacientes em uso de medicamentos beta bloqueadores e inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) devem ter maior atenção acerca de possíveis reações adversas. Os pacientes em uso desses medicamentos podem não responder às doses normais de epinefrina (adrenalina) usadas para tratar quadros de anafilaxia; **2** – os anti-histamínicos de primeira geração devem ser descontinuados, no mínimo, três dias antes do teste e os de segunda geração, no mínimo, cinco dias antes, já que essas drogas são capazes de suprimir a formação da reação cutânea de eritema e pápula, causando resultados falso-negativos^{4,14,15}; **3** – corticosteróides tópicos, quando usados por mais de três semanas, são capazes de mascarar os resultados dos testes, se estes forem realizados no mesmo lugar do tratamento^{16,17}; **4** – inibidores da prostaglandina D2, como a indometacina, são capazes de aumentar a área de reação quando administrados horas antes do teste¹⁸; **5** – antidepressivos tricíclicos, como a doxepina, devem ser descontinuados por, pelo menos, seis dias antes do teste¹⁹.

V. ASPECTOS PRÁTICOS

A) TÉCNICA DE APLICAÇÃO

1 – Separar seringas de pequeno volume, descartáveis e com agulhas de 0,45 x 13 mm. A seringa deve ser individual (para cada aplicação e cada indivíduo); 2 – preencher as seringas com um volume de 0,02 a 0,05 ml de cada extrato alergênico, do controle positivo (solução de histamina a 0,1 mg/mL) e do controle negativo (solução diluidora); 3 – realizar rigorosa assepsia da pele (com álcool a 70%); 4 – com a seringa quase na horizontal (a 10° da superfície da pele) e com o bisel para cima, injetar a solução nas primeiras camadas da pele, imediatamente após a ponta da agulha desaparecer. Aplicar na superfície anterior do antebraço e deixar um espaço de pelo menos 5 cm entre cada injeção. Após a aplicação é ideal que apareça uma pápula inicial de aproximadamente 3 mm; 5 – deve-se ter atenção para não atingir vasos sanguíneos, o que poderia levar a reações sistêmicas. Pode-se aspirar a seringa antes de injetar o extrato para ver se vem sangue, como uma medida de precaução.

B) LEITURA DOS RESULTADOS

1 – A leitura é realizada 15 minutos após o início do teste, para avaliação da resposta imediata e, se necessário, também de seis a 24 horas depois, para análise de reações cutâneas tardias; 2 – os resultados dos testes intradérmicos são obtidos através da medida, em milímetro, dos diâmetros ortogonais das pápulas, utilizando uma régua, seguido do cálculo da média aritmética desses diâmetros; 3 – no geral, um resultado é positivo quando se tem a presença de uma reação 2 a 3 mm maior que a observada no controle negativo²⁰; 4 – alguns médicos utilizam um formato de classificação da reação resultante do teste usando cruzes 6, como: (+) pápula ligeiramente maior que o controle negativo e eritema moderado; (++) pápula com o dobro do tamanho do controle negativo e eritema acentuado; (+++) pápula maior que o dobro do tamanho do controle negativo, com aproximadamente 1 cm de diâmetro e eritema acentuado; e (+++++) pápula com mais de 1 cm de diâmetro, de contorno irregular (com pseudópodos) e eritema acentuado.

C) INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

1 – Um teste intradérmico negativo é altamente sugestivo de que a alergia não está sendo causada pelo alérgeno testado²¹. A confirmação pode ser feita através de testes de provocação; 2 – um teste intradérmico positivo não significa que irrefutavelmente haverá ocorrência de reações alérgicas após o contato do paciente com o alérgeno no ambiente, já que alguns pacientes possuem positividade sem possuírem sintomas alérgicos²². Além disso, o resultado pode se tratar de um falso-positivo (ver interferentes do teste para mais informações). O resultado do teste deve sempre ser interpretado de acordo com a história clínica do paciente²⁰. Por ser um método com alta sensibilidade, reações imediatas positivas fracas podem não ser clinicamente significantes²³; 3 – reações proeminentes e exacerbadas não necessariamente estão associadas a alergias mais graves²⁴.

D) INTERFERENTES DO TESTE

Falso-negativos - Os fatores que podem gerar resultados falso-negativos incluem os descritos a seguir^{6, 24}: 1 – uso de extratos mais diluídos; 2 – medicamentos em uso pelo paciente no momento do teste. Ver interações medicamentosas para mais informações; 3 – realização do teste de maneira imprópria, como troca ou mistura de extratos alergênicos ou injeções muito profundas (no tecido subcutâneo); 4 – redução da sensibilização cutânea do indivíduo, devido a fatores como presença de doenças infecciosas e exposição contínua e excessiva ao sol; 5 – cortisol endógeno; 6 – idade do paciente.

Falso-positivos - É importante ter atenção acerca de possíveis falso-positivos que podem ocorrer durante o teste intradérmico^{4, 6}. Tais fatores incluem os descritos a seguir: 1 – reações cruzadas entre os alérgenos testados; 2 – presença de reação inflamatória intensa adjacente ao local do teste; 3 – sensibilidade cutânea aumentada. Isso pode ocorrer se o indivíduo for atópico. Ocorre também temporariamente, durante os períodos de crise alérgica⁶, ou períodos sazonais de determinados antígenos; 4 – presença de dermatite ativa ou dermatografismo grave; 5 – sensibilidade do paciente aos conservantes ou a outros componentes do veículo dos extratos alergênicos; 6 – realização do teste de maneira imprópria, como troca ou mistura de extratos alergênicos; 7 – uso de extratos mais concentrados; 8 – pigmentação da pele (em peles mais escuras a reação à histamina é mais intensa)²⁵.

VI. REFERÊNCIAS

- Golden, D.B. et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* **127**, 852-4 e1-23 (2011).
- Joint Task Force on Practice, P. et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* **105**, 259-273 (2010).
- Sogn, D.D. et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* **152**, 1025-32 (1992).
- Bernstein, I.L. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* **100**, S1-148 (2008).
- Krouse, J.H., Sadrazodi, K. & Kerswill, K. Sensitivity and specificity of prick and intradermal testing in predicting response to nasal provocation with timothy grass antigen. *Otolaryngol Head Neck Surg* **131**, 215-9 (2004).
- Rios, J.B.M. & Pontes-de-Carvalho, L. in *Alergia Clínica - Diagnóstico e Tratamento* (ed. Revinter, L.e.E.) 75-90 (2007).
- Bytautiene, E., Vedemikov, Y.P., Saade, G.R., Romero, R. & Garfield, R.E. Effect of histamine on phasic and tonic contractions of isolated uterine tissue from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* **188**, 774-8 (2003).
- Rudolph, M.J., Bardisa, L., Cruz, M.A. & Reinicke, K. Mast cells mediators evoke contractility and potentiate each other in mouse uterine horns. *Gen Pharmacol* **23**, 833-6 (1992).
- Ponvert, C. et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* **104**, e45 (1999).
- Niemeijer, N.R. & de Monchy, J.G. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. *Allergy* **47**, 431-5 (1992).
- Barbee, R.A., Brown, W.G., Kallenborn, W. & Halonen, M. Allergen skin-test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* **68**, 15-9 (1981).
- Roy, S.R. et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* **99**, 82-6 (2007).
- Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R.F. & Passalacqua, G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* **125**, 569-74, 574 e1-574 e7 (2010).
- Cook, T.J. et al. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. A double blind controlled study with five antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* **51**, 71-7 (1973).
- Almind, M., Dirksen, A., Nielsen, N.H. & Svendsen, U.G. Duration of the inhibitory activity on histamine-induced skin wheals of sedative and non-sedative antihistamines. *Allergy* **43**, 593-6 (1988).
- Cole, Z.A., Clough, G.F. & Church, M.K. Inhibition by glucocorticoids of the mast cell-dependent wheal and flare response in human skin in vivo. *Br J Pharmacol* **132**, 286-92 (2001).
- Pipkorn, U., Hammarlund, A. & Enerback, L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* **19**, 19-25 (1989).
- Saarinen, J.V., Harvima, R.J., Horsmanheimo, M. & Harvima, I.T. Modulation of the immediate allergic wheal reaction in the skin by drugs inhibiting the effects of leukotriene C4 and prostaglandin D2. *Eur J Clin Pharmacol* **57**, 1-4 (2001).
- Rao, K.S., Menon, P.K., Hilman, B.C., Sebastian, C.S. & Bainsfather, L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* **82**, 752-7 (1988).
- Rusznak, C. & Davies, R.J. ABC of allergies. Diagnosing allergy. *BMJ* **316**, 686-9 (1998).
- Cohn, J.R., Bahna, S.L., Wallace, D.V., Goldstein, S. & Hamilton, R.G. (ed. American Academy of Allergy, A.I.A.) (2006).
- Demoly, P., Gaeta, F., Bousquet, J. & Romano, A. in *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics* (ed. Ruby Pawankar, S.T.H., Lanny J. Rosenwasser) 21-47 (2009).
- Brown, W.G., Halonen, M.J., Kallenborn, W.T. & Barbee, R.A. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* **63**, 328-35 (1979).
- Bousquet, J. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* **67**, 18-24 (2012).
- Van Niekerk, C.H. & Prinsloo, A.E. Effect of skin pigmentation on the response to intradermal histamine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* **76**, 73-5 (1985).

