



Extratos Alergênicos para Diagnóstico e Imunoterapia

Teste diagnóstico de puntura



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 de puntura é o teste cutâneo inicial e o mais comumente usado na prática da alergia clínica.

II. APRESENTAÇÃO

- Apresentação: frasco-ampola neutro classe 1, âmbar, com tampa de rosca e conta-gotas de vidro neutro.
- Veículo: glicerina bidestilada em solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%).
- Volume: 1,5 a 3 mL.
- Número de testes por frasco: 30 a 60 testes.
- Unidade de padronização: peso por volume (p/v), conteúdo proteico total ($\mu\text{gP/mL}$) ou Unidade de Reatividade Cutânea (URC), dependendo da natureza dos extratos.
- Conservação: entre 2 e 10°C.
- Validade: 18 meses a partir da data de manipulação.

III. ALÉRGENOS DISPONÍVEIS

A Alergolatina oferece uma variedade de alérgenos para uso em testes cutâneos de puntura. 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 cutâneo de puntura ou *prick test* consiste em fazer uma pequena perfuração na superfície da pele através de gotas dos extratos alergênicos a serem testados. Possui uma leitura rápida, geralmente 15 minutos após a sua realização. Através da medição da resposta cutânea, o profissional habilitado é capaz de inferir o grau de sensibilidade que o paciente possui aos alérgenos testados.

B) INDICAÇÕES

O teste é indicado em pacientes com suspeita de processo alérgico mediado por anticorpos do tipo E (IgE), com o objetivo de identificar os alérgenos aos quais o paciente é sensível. É realizado somente após uma avaliação clínica cuidadosa.

C) VANTAGENS E DESVANTAGENS

É o teste cutâneo inicial e o mais comumente usado na prática da alergia clínica, por ser pouco invasivo, pouco doloroso e possuir menor chance de ocorrência de reações adversas^{1, 2}. Há também ótima reprodutibilidade^{3, 4} e especificidade^{5, 6}, além da possibilidade de se testar diversos alérgenos ao mesmo tempo. São em contrapartida menos sensíveis do que os testes cutâneos intradérmicos^{5, 7}, ou seja, possuem maior chance de produzir resultados falso-negativos.

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 adversas⁷.

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^{8, 9}, 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 lactantes.

F) USO EM CRIANÇAS E IDOSOS

Artigos mostram que os testes de puntura podem ser realizados com confiabilidade em bebês e crianças^{10, 11}. A reação de pápula produzida após o teste de puntura 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 anos¹². 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 subsequente¹³. Reações sistêmicas como angioedema, urticária, asma, rinite, tosse, conjuntivite, bradicardia, hipotensão, perda de consciência e anafilaxia¹⁴ 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 (5 a 10 testes), e esses devem ser aplicados em apenas um braço; **7** – durante a aplicação do teste, 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 anafilaxia⁷; **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^{7, 15, 16}; **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^{17, 18}; **4** – inibidores da prostaglandina D2, como a indometacina, são capazes de aumentar a área de reação quando administrados horas antes do teste¹⁹; **5** – antidepressivos tricíclicos, como a doxepina, devem ser descontinuados por, pelo menos, seis dias antes do teste²⁰.

V. ASPÉCTOS PRÁTICOS

A) TÉCNICA DE APLICAÇÃO

1 – Colocar uma gota de cada extrato alergênico e dos controles positivo (solução de histamina a 10 mg/mL) e negativo (solução diluidora) sobre a pele, devidamente limpa, da região anterior do antebraço, a pelo menos 5 cm do punho e 3 cm da fossa cubital. O espaço entre cada gota deve ser de 2 a 2,5 cm e deve-se evitar veias superficiais; 2 – perfurar a pele através da gota usando uma lanceta estéril, ou outro instrumento similar, em um ângulo de perfuração que pode variar de 45° a 90°. Usar sempre uma lanceta nova para cada gota de extrato, para evitar contaminação cruzada entre os extratos e a transmissão de agentes infecciosos; 3 – levantar gentilmente a epiderme, para que seja criada uma pequena ruptura, fazendo com que aproximadamente 3 µl da solução penetre; 4 – em um período de 2 a 5 minutos após a perfuração, retirar o excesso da gota utilizando papel absorvente ou algodão. Se houver reação adversa intensa na pele, retirar o extrato imediatamente. Cuidado para não arrastar o extrato para a região do teste adjacente.

B) LEITURA DOS RESULTADOS

1 – A leitura é realizada 15 minutos após o início do teste, para avaliação de reações imediatas; 2 – os resultados dos testes de puntura são obtidos através da medida, em milímetro, dos diâmetros ortogonais das pápulas, utilizando uma régua, seguido do cálculo da média aritmética desses diâmetros⁷; 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 negativo²¹; 4 – alguns médicos utilizam um formato de classificação da reação resultante do teste usando cruzes², 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 resultado de puntura negativo, junto com uma evidente história clínica de exposição ao alérgeno, pode requerer a realização do teste cutâneo intradérmico, que é mais sensível⁷; 2 – um resultado de puntura 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 paciente²¹; 3 – reações proeminentes e exacerbadas não necessariamente estão associadas a alergias mais graves²³.

D) INTERFERENTES DO TESTE

Falso-negativos - Os fatores que podem gerar resultados falso-negativos incluem os descritos a seguir^{2, 23}: 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 perfuração muito superficial da pele; 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 imediato de puntura^{2, 7}. 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 alérgica², 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 ou uso de instrumento de puntura inadequado causando reações irritantes e traumáticas; 7 – uso de extratos mais concentrados; 8 – pigmentação da pele (em peles mais escuras a reação à histamina é mais intensa)²⁴.

VI. REFERÊNCIAS

- Daher, S., Galvão, C., Abe, A. & Cocco, R. Diagnóstico em Doenças Alérgicas Mediadas por IgE. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* **32** (2009).
- Rios, J.B.M. & Pontes-de-Carvalho, L. in *Alergia Clínica - Diagnóstico e Tratamento* (ed. Revinter, L.e.E.) 75-90 (2007).
- Johnston, S.L., Clough, J.B., Pattemore, P.K., Smith, S. & Holgate, S.T. Longitudinal changes in skin-prick test reactivity over 2 years in a population of schoolchildren with respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* **22**, 948-57 (1992).
- Bodtger, U., Jacobsen, C.R., Poulsen, L.K. & Malling, H.J. Long-term repeatability of the skin prick test is high when supported by history or allergen-sensitivity tests: a prospective clinical study. *Allergy* **58**, 1180-6 (2003).
- 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).
- Gungor, A. et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* **83**, 54-60 (2004).
- Bernstein, I.L. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* **100**, S1-148 (2008).
- Bytautiene, E., Vedernikov, 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.I., 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).
- Menardo, J.L., Bousquet, J., Rodiere, M., Astruc, J. & Michel, F.B. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* **75**, 646-51 (1985).
- Halasz, M.R., Gonsales, S.L., Sole, D. & Naspitz, C.K. Specific sensitization to Dermatophagoides pteronyssinus and cutaneous reactivity to histamine in Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* **7**, 98-102 (1997).
- Barbee, R.A., Brown, W.G., Kaltenborn, 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 weals 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 weal 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 weal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* **19**, 19-25 (1989).
- Saareinen, 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. & Bairnsfather, 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).
- 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).
- 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).

