

Reatividade cutânea a alérgenos inalantes em crianças e adolescentes alérgicos de serviço especializado – Valor do índice cutâneo

Skin reactivity to inhalant allergens in allergic children and adolescents from a specialized outpatient clinic – Value of the skin index

Data de recepção / Received in: 07/07/2014

Data de aceitação / Accepted for publication in: 09/08/2014

Rev Port Imunoalergologia 2014; 22 (4): 257-266

Ana Itikawa¹, Marcia C Mallozi², Gustavo F Wandalsen³, Dirceu Solé⁴

¹ Aluna do quarto ano de Medicina, Bolsista do Programa de Iniciação Científica, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), SP, Brasil.

² Professora Adjunta da Disciplina de Pediatria Clínica da Faculdade de Medicina do ABC, Médica e Pesquisadora Associada à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP, SP, Brasil.

³ Professor Adjunto da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP, SP, Brasil.

⁴ Professor Titular e livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP, SP, Brasil.

RESUMO

Fundamentos: Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) são ferramentas importante na avaliação da sensibilização alérgica. Vários fatores podem interferir no seu resultado. O índice cutâneo (IC, relação entre o diâmetro da pápula induzida pelo alérgeno e o da histamina correspondente) tem sido utilizado para melhorar o poder diagnóstico do TCHI, sobretudo em crianças de baixa idade. **Objetivo:** Avaliar o valor do IC na identificação de sensibilização alérgica em doentes seguidos em serviço pediátrico especializado. **Material e métodos:** Os TCHI de 1662 doentes, atendidos entre 2009 e 2014, foram realizados com alérgenos inalantes, além de controlo negativo (solução salina) e controlo positivo (histamina, 1mg/mL)(IPI-ASAC® Brasil). Foram anotados os diâmetros médios das pápulas e os doentes agrupados por faixa etária. **Resultados:** Todos apresentaram pápula de histamina com diâmetro

superior a 3 mm. A reatividade cutânea à histamina aumentou significativamente com o progredir da idade. *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* foram os principais aeroalergénios identificados. O estudo do IC permitiu estabelecer valores de corte no diagnóstico de sensibilização alérgica, sendo 0,6 para os ácaros. Entretanto, o emprego isolado do IC como critério diagnóstico de sensibilização reduziu a frequência de doentes sensibilizados. **Conclusões:** O IC pode ser utilizado como critério adicional para o diagnóstico de sensibilização alérgica nos doentes que apesar de terem manifestado reatividade cutânea baixa tiverem índice cutâneo acima de 0,6 para *D. pteronyssinus* ou *B. tropicalis*.

Palavras-chave: Adolescentes, alergénios inalantes, crianças, histamina, índice cutâneo, sensibilização alérgica, testes cutâneos.

ABSTRACT

Rationale: Skin prick test (SPT) is an important tool in the evaluation of allergic sensitization and can be influenced by several factors. Skin index (ratio of allergen-induced wheal diameter and corresponding histamine diameter; SI) have been used to improve the diagnostic power of SPT, especially in young children. **Objective:** To evaluate the SI in identifying allergic sensitization in patients followed at a specialized pediatric clinic. **Material and methods:** SPT of 1662 patients performed, between 2009 and 2014, to inhalant allergens, negative control (saline) and positive control (histamine, 1mg/mL) (IPI-ASAC® Brazil) were analyzed. Mean wheal diameters of allergens, histamine and negative control were recorded, according to different ages. All patients had a histamine positive SPT (wheal diameter equal or higher than 3 mm). **Results:** Skin reactivity to histamine increased significantly with increasing age. *D. pteronyssinus* and *B. tropicalis* were the predominant inhalant allergens identified. SI cut-off points for the diagnosis of allergic sensitization were 0.6 for dust mites. However, when applying SI alone as the single diagnostic criteria for sensitization, we observe a reduction in the prevalence of sensitized patients. **Conclusions:** SI should be used in addition to SPT for the diagnosis of allergic sensitization in those patients who, despite of having low skin reactivity, had SI above 0.6 for *D. pteronyssinus* or *B. tropicalis*.

Key-words: Adolescents, allergic sensitization, children, histamine, inhalant allergens, skin index, skin prick tests.

INTRODUÇÃO

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI), ou de leitura imediata, aliados à determinação de concentração sérica de IgE específica, são ferramentas importantes e fundamentais na abordagem do doente com doença alérgica de tipo I¹. Além de permitirem o diagnóstico de sensibilização alérgica e definirem o perfil da mesma, norteiam a instituição de medidas de prevenção ou redução da exposição am-

biental aos alergénios, assim como podem auxiliar no plano terapêutico^{1,2}.

A pesquisa de sensibilização alérgica, quer pelo TCHI, quer pelo doseamento de IgE sérica específica, quando positiva, indica que o doente tem IgE específica ao alérgeno avaliado, mas não prova ser este responsável pelos sintomas com sua exposição, nem que tal alérgeno é relevante para a doença^{3,4}. Por isso, os resultados encontrados devem sempre ser correlacionados à história clínica. De modo geral, quanto mais intensos forem os

resultados, maior será a probabilidade de relevância clínica²⁻⁴.

Por serem de fácil execução, baixo custo e fornecerem resultados imediatos, os TCHI são o método diagnóstico de escolha para a pesquisa de sensibilização alérgica. Devem sempre ser realizados com extratos padronizados, obedecendo a regulamentações existentes^{1,3}. Além dos alérgenos a serem avaliados, o TCHI deve incluir um controlo positivo (histamina) para verificar a presença de reatividade cutânea ou não (ação de anti-histamínicos sistêmicos, imipramina, corticosteroides tópicos) e um controlo negativo para avaliar a presença de falso positivo (dermografismo)^{1,3}.

A idade do doente, o dispositivo e a técnica empregada na execução do TCHI, a área do corpo onde é realizado, o alérgeno escolhido, assim como o método de avaliação são capazes de interferir com o resultado³⁻⁵.

Embora não haja limite inferior de idade para que a criança possa ser submetida ao TCHI, a interpretação do mesmo deve ser feita com cautela. Estudos anteriores documentaram redução da reatividade cutânea à histamina e a alérgenos em recém-nascidos e lactentes⁶⁻⁸. No Brasil, em crianças-controle e com suspeita de alergia respiratória (3 meses a 15 anos de idade), o diâmetro médio da pápula igual ou maior a 3 mm induzida por histamina (1mg/mL) foi observado após o primeiro ano de vida e para o *D. pteronyssinus* após os quatro anos⁸.

Na avaliação da sensibilização a alérgenos alimentares os TCHI também têm sido empregados, mas a prova de provocação oral (PPO) é o *gold standard* para o diagnóstico de relação entre sensibilização e manifestações clínicas. Neste caso, para tentar evitar a PPO, autores têm procurado determinar a partir de qual diâmetro médio da pápula induzida pelo alérgeno alimentar em foco o diagnóstico de alergia poderia ser realizado com segurança^{12,13}. Entretanto, os resultados têm sido divergentes dependendo da população, idade e alérgenos em estudo¹³.

Todavia, em adição aos diâmetros absolutos das pápulas, alguns autores têm utilizado o índice cutâneo (IC) obtido a partir da razão entre o diâmetro da pápula in-

duzida pelo alérgeno e o de histamina correspondente^{9,11}. Cogita-se o IC será menos influenciado pela variação causada pelo aumento da pápula com o aumento da idade^{6-8,10} e pelo viés de observador¹⁴.

Pouco se sabe a respeito do IC na avaliação de doentes brasileiros com doença alérgica, de diferentes faixas etárias, com relação ao diagnóstico de sensibilização para alérgeno inalantes. Teria este índice o mesmo valor que para outras populações? Foi objetivo deste estudo avaliar o perfil de sensibilização a alérgeno inalantes de doentes com doença alérgica acompanhados em serviço pediátrico especializado, e verificar a utilidade do IC.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os processos clínicos de doentes atendidos e regularmente acompanhados na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria – Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), que realizaram TCHI de janeiro de 2009 a janeiro de 2014.

Dos processos clínicos foram avaliados dados como: gênero, idade, doença alérgica principal (asma e/ou rinite alérgica, dermatite atópica, alergia alimentar e lactente sibilante), além do resultado dos TCHI para aeroalérgenos (diâmetro médio da pápula induzida), realizados à admissão no serviço.

Para os TCHI empregou-se bateria padronizada constituída pelos seguintes alérgenos inalantes – *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*, *D. farinae*, cão, gato, barata, mistura de pólenes (*Lolium multiflorum*, *Phelum pratense*, *Poa pratensis*, *Cinodon dactylon*) e mistura de fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium sp*, *Alternaria sp*, *Penicillium sp*), além de controlo negativo (solução salina) e controlo positivo (histamina, 1mg/mL)(ALK-Abelló A/S, Dinamarca). Na realização dos TCHI obedeceu-se o recomendado, evitando-se o uso de medicações capazes de interferirem com o resultado, em pele íntegra (face anterior do antebraço) e com técnica adequada, realizada por técnico

treinado¹⁻³. Os testes foram realizados empregando-se lanceta de aço inoxidável, com ponta romba de 1 mm, estéril e descartável (ALK-Abelló A/S, Dinamarca).

A leitura do TCHI foi realizada com régua milimetrada, 15 minutos após a sua execução e o aparecimento de pápula com diâmetro médio (maior eixo perpendicular ao seu ponto médio) igual ou maior que 3 mm, sendo ausente o do controlo negativo e o da histamina com diâmetro médio igual ou maior que 3 mm, o caracterizou como positivo^{1,2,5}. Os doentes que apresentaram resultado negativo com a histamina ou positivo com o controlo negativo foram excluídos do estudo.

Os diâmetros médios das pápulas induzidas pelos diferentes alérgenos, iguais ou maiores do que 1 mm, sendo o de histamina igual ou maior do que 3 mm e o de salina negativo, foram transcritos a banco de dados para posterior análise estatística. Os doentes foram divididos em grupos etários para a análise da sensibilização aos aeroalérgenos. A frequência de positividade dos alérgenos foi avaliada segundo a doença alérgica principal: asma e/ou rinite, dermatite atópica e/ou alergia alimentar e lactente sibilante.

A avaliação do perfil de sensibilização aos diferentes alérgenos foi expressa em números absolutos e frequência simples (%) para cada um deles, respeitando-se a faixa etária. Realizou-se também o cálculo do IC dividindo-se o diâmetro da pápula induzida pelo alérgeno testado e o seu correspondente de histamina.

A análise comparativa entre os diâmetros das pápulas induzidas pelos diferentes aeroalérgenos e histamina, assim como do IC, nas diferentes faixas etárias, foi realizada por ANOVA, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (distribuição normal).

A relação entre o diâmetro médio da pápula induzida pelo alérgeno e a de histamina foi avaliada pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman.

Tomando-se diferentes valores de corte do IC para o diagnóstico de sensibilização, tendo-se como *gold standard* o diâmetro da pápula igual ou maior do que 3 mm, calculamos para cada um deles os índices: **Sensibilidade**,

Especificidade, **Valor preditivo positivo**, **Valor preditivo negativo** e o índice de Younden (sensibilidade + especificidade – 1).

Em todas as análises fixou-se em 5 % o nível de rejeição de nulidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo e EPM-UNIFESP.

RESULTADOS

Dos 1992 processos clínicos avaliados, 1662 foram considerados para avaliação no presente estudo por terem diâmetro médio da pápula de histamina igual ou maior que 3 mm e ausente a do controlo negativo.

No Quadro 1 são apresentadas as frequências de positividade apresentadas pelos doentes aos diferentes aeroalérgenos investigados, segundo a faixa etária. Em linhas gerais, houve predomínio de sensibilização por *D. pteronyssinus* (57,0 %), seguido por *B. tropicalis* (45,0 %), *B. germanica* (29,1 %), *P. americana* (20,3 %) e epitélio de cão (10,0 %). Apesar disso, a frequência de sensibilização foi muito baixa nos primeiros dois anos de vida e atingiu valores expressivos somente a partir dos seis anos, para a maioria dos alérgenos avaliados (Quadro 1).

Entretanto, se considerarmos a prevalência de sensibilização aos diferentes alérgenos segundo a doença motivo de seguimento no serviço, verificamos predomínio de sensibilização ao *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis* e *B. germanica* entre os com alergia respiratória (asma e/ou rinite alérgica)(Quadro 2). É importante ressaltar que entre os doentes com dermatite atópica a prevalência de sensibilização aos aeroalérgenos também foi elevada. Entre os lactentes sibilantes, apesar do predomínio de sensibilização aos aeroalérgenos, a frequência foi baixa e para os com suspeita de alergia alimentar verificamos sensibilização a aeroalérgenos em quase 25 % dos casos (Quadro 2).

No Quadro 3 temos a reatividade à histamina e aos aeroalérgenos revelada pelo diâmetro médio da pápula induzida, segundo as diferentes faixas etárias. Com relação à histamina,

Quadro 1. Doentes com teste de hipersensibilidade imediata positivo a aeroalérgenos, segundo a faixa etária.

| Alérgeno | Idade (anos) | | | | | | | | | | Total (n=1662) |
|---------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|------------|----------------|
| | <1 (n=56) | 1-2 (n=134) | 2-3 (n=145) | 3-4 (n=145) | 4-6 (n=222) | 6-8 (n=339) | 8-10 (n=206) | 10-12 (n=155) | 12-15 (n=166) | >15 (n=94) | |
| <i>D. pteronyssinus</i> | 5 (0,9) | 26 (19,4) | 45 (31,0) | 57 (39,3) | 115 (69,8) | 217 (64,0) | 156 (75,7) | 133 (85,8) | 131 (78,9) | 63 (67,0) | 948 (57,0) |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 2 (0,3) | 13 (9,7) | 28 (19,3) | 47 (32,4) | 101 (45,5) | 85 (25,1) | 154 (74,8) | 122 (78,7) | 126 (75,9) | 69 (73,4) | 747 (45,0) |
| <i>Blatella germanica</i> | 0 (0) | 3 (2,2) | 4 (2,8) | 20 (13,8) | 27 (12,2) | 208 (61,4) | 73 (35,4) | 57 (36,8) | 59 (35,5) | 32 (34,0) | 483 (29,1) |
| <i>P. americana</i> | 1 (0,2) | 6 (4,5) | 8 (5,5) | 18 (12,4) | 29 (13,1) | 96 (28,3) | 59 (28,6) | 40 (25,8) | 51 (30,7) | 29 (30,9) | 337 (20,3) |
| Epitélio de cão | 0 (0) | 3 (2,2) | 4 (2,8) | 3 (2,1) | 9 (4,1) | 69 (20,4) | 23 (11,2) | 14 (9,0) | 29 (17,5) | 12 (12,8) | 166 (10,0) |
| Epitélio de gato | 0 (0) | 2 (1,5) | 8 (5,5) | 5 (3,4) | 9 (4,1) | 20 (5,9) | 22 (10,7) | 14 (9,0) | 27 (16,3) | 19 (20,2) | 126 (7,6) |
| Mistura de pólenes | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2,1) | 3 (2,1) | 12 (5,4) | 25 (7,4) | 13 (6,3) | 9 (5,8) | 13 (7,8) | 15 (16,0) | 93 (5,6) |
| Mistura de fungos | 0 (0) | 3 (2,2) | 6 (4,1) | 2 (1,4) | 5 (2,3) | 7 (2,1) | 17 (8,3) | 8 (5,2) | 16 (9,6) | 16 (17,0) | 80 (4,8) |

Dados apresentados em valor absoluto e %.

Quadro 2. Doentes (%) de acordo os aeroalérgenos a que estão sensibilizados e o grupo de doença em seguimento

| Alérgeno | Grupo | | | |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Alergia respiratória (n=1250) | Dermatite atópica (n=204) | Alergia alimentar (n=110) | Lactente sibilante (n=98) |
| <i>D. pteronyssinus</i> | 67,8 | 55,7 | 17,7 | 12,8 |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 62,5 | 46,1 | 22,6 | 12,8 |
| <i>Blatella germanica</i> | 33,0 | 17,4 | 11,3 | 5,5 |
| <i>Periplaneta americana</i> | 10,7 | 2,6 | 1,6 | 1,8 |
| Pólenes | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 5,5 |
| Cão | 11,4 | 8,7 | 3,2 | 0,0 |
| Gato | 6,5 | 2,6 | 0,0 | 0,0 |
| Fungos | 4,1 | 0 | 0,0 | 0,0 |
| Pólenes | 6,5 | 0 | 0,0 | 0,0 |

Quadro 3. Distribuição dos doentes de acordo com diâmetro médio da pápula induzida por histamina ou aeroalergénio por faixa etária

| Faixa etária (anos) | Histamina | | Aeroalergénio | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------|---------|---------------|---------|---------|---------|--------|---------|--------|---------|-----|---------|------|---------|---------|---------|--------|---------|
| | | | D. pt | | B. trop | | Bla. g | | Per. a | | Cão | | Gato | | Pólenes | | Fungos | |
| | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP | N | M±DP |
| < 1 (a) | 56 | 4,2±1,0 | 5 | 3,8±0,8 | 2 | 2,8±0,4 | 0 | – | 1 | 2,5 | 0 | – | 0 | – | 0 | – | 0 | – |
| 1 a 2 (b) | 134 | 4,7±1,4 | 26 | 3,8±1,3 | 13 | 3,6±1,4 | 3 | 3,3±0,8 | 6 | 3,8±1,3 | 3 | 2,5±0,5 | 2 | 2,5±0,7 | 0 | – | 3 | 3,3±1,9 |
| 2 a 3 (c) | 145 | 4,7±1,8 | 45 | 4,0±1,3 | 28 | 4,1±1,3 | 4 | 3,8±1,5 | 8 | 2,6±1,3 | 4 | 3,5±1,3 | 8 | 3,4±1,2 | 3 | 3,7±1,0 | 6 | 3,3±1,0 |
| 3 a 4 (d) | 145 | 5,0±1,9 | 57 | 4,8±2,1 | 47 | 4,2±1,9 | 20 | 3,6±1,7 | 20 | 3,6±1,7 | 3 | 2,7±0,6 | 5 | 3,2±0,6 | 3 | 3,8±1,4 | 2 | 3,0±1,4 |
| 4 a 6 (e) | 222 | 5,2±1,6 | 115 | 4,6±2,1 | 101 | 4,6±2,0 | 27 | 3,5±1,2 | 29 | 3,1±0,7 | 9 | 2,8±0,8 | 9 | 3,2±1,0 | 12 | 3,2±1,6 | 5 | 3,6±0,7 |
| 6 a 8 (f) | 339 | 5,5±1,7 | 217 | 4,9±2,0 | 208 | 4,6±1,7 | 96 | 3,4±1,0 | 69 | 3,3±1,1 | 20 | 3,0±1,5 | 25 | 3,1±1,1 | 13 | 3,1±0,7 | 7 | 3,5±1,2 |
| 8 a 10 (g) | 206 | 5,8±1,9 | 156 | 5,4±2,4 | 154 | 5,1±1,9 | 73 | 3,6±1,3 | 59 | 3,4±1,0 | 23 | 3,0±0,8 | 22 | 3,4±1,3 | 13 | 3,3±1,2 | 17 | 3,4±1,3 |
| 10 a 12 (h) | 155 | 5,8±1,6 | 133 | 5,5±2,1 | 122 | 5,3±2,0 | 57 | 3,5±1,1 | 40 | 3,4±1,0 | 14 | 3,0±0,8 | 14 | 3,9±1,3 | 9 | 3,1±0,8 | 8 | 2,8±1,1 |
| 12 a 15 (i) | 166 | 5,4±1,8 | 131 | 5,4±2,1 | 126 | 5,2±2,2 | 59 | 3,8±1,4 | 51 | 3,0±1,2 | 29 | 3,0±1,0 | 27 | 3,6±1,2 | 13 | 3,0±1,0 | 16 | 3,2±0,5 |
| > 15 (j) | 94 | 6,0±1,9 | 63 | 6,2±2,5 | 69 | 5,6±2,1 | 32 | 3,9±0,8 | 29 | 3,9±1,2 | 12 | 2,6±1,0 | 19 | 3,7±1,2 | 15 | 4,1±1,1 | 16 | 3,7±1,1 |

N – número de doentes; M – média; DP – desvio-padrão; *D. pt* – *Dermatophagoides pteronyssinus*; *B. trop* – *Blomia tropicalis*; *Bla. g* – *Blatella germanica*; *Per. a* – *Periplaneta americana*.

Histamina – ANOVA – $p < 0,001$ – Comparações múltiplas de Tukey – a < e, f, g, h, i, j; b < f, g, h, i, j; c < f, g, h, i, j; d < g, h, j; e < g, h, i

D. pt – ANOVA – $p < 0,001$ – Comparações múltiplas de Tukey – b < g, h, i, j; c < g, h, i, j; d < j; e < g, h, j; f < j

Bla. g – ANOVA – $p < 0,001$ – Comparações múltiplas de Tukey – b < j; c < h, j; d < h, j; e < j; f < h, j

Per. a – ANOVA – $p > 0,05$ – Grupo a excluído da análise

Cão – ANOVA – $p < 0,05$ – Grupo a excluído da análise; Comparações múltiplas de Tukey – i < j

Gato – ANOVA – $p > 0,05$ – Grupos a, b, c, d excluídos da análise

Pólenes – ANOVA – $p > 0,05$ – Grupos a, b, c, d excluídos da análise

Fungos – ANOVA – $p > 0,05$ – Grupos a, b, d excluídos da análise

mina, observamos aumento da reatividade com o aumento da idade. Entretanto, já no primeiro ano de vida, houve reatividade cutânea relevante e com significado estatístico, posto que o diâmetro médio foi superior a 4,0 mm (Quadro 3).

A reatividade ao *D. pteronyssinus*, apresentada no Quadro 3 revela incremento com significado estatístico do diâmetro médio da pápula com o aumento da idade. Vale ressaltar que já no primeiro ano, entre os sensibilizados, o diâmetro médio foi 3,8 mm, superior ao mínimo definido para diagnóstico de sensibilização. A partir dos oito anos o aumento observado não foi significativo (Quadro 3).

Com relação à *B. tropicalis*, verificamos aumento de 100 % no valor médio do diâmetro da pápula, partindo de 2,8 mm no primeiro ano de vida e atingindo 5,6 mm entre os maiores de 15 anos. A partir dos 10 anos não houve aumento com significado estatístico (Quadro 3).

O diâmetro médio da pápula induzida por *B. germanica* manteve-se constante com o avançar da idade, embora não tenha ocorrido sensibilização no primeiro ano de vida (Quadro 3). Facto semelhante ocorreu com *P. americana* (Quadro 3). Com relação à sensibilização ao cão e gato observamos diâmetro médio da pápula, em geral abaixo dos 3 mm, e ausência de sensibilização no primeiro ano de vida (Quadro 3). Já para pólenes e fungos, a expressão da sensibilização foi mais intensa e a sensibilização aos pólenes ocorreu em maiores de dois anos (Quadro 3).

A correlação entre o diâmetro da pápula induzida por aeroalergénios e pela histamina correspondente, segundo a faixa etária, revelou relação mais importante entre as crianças maiores, entretanto, com baixo valor de correlação para os dois ácaros analisados (Quadro 4).

Quadro 4. Coeficiente de correlação de Spearman entre diâmetro da pápula de histamina e o correspondente de aeroalérgeno, segundo a faixa etária

| Idade (anos) | <i>D. pteronyssinus</i> r (rs ²) | <i>Blomia tropicalis</i> r (rs ²) |
|--------------|--|---|
| <1 | – | – |
| 1-2 | 0,38 (0,15) | 0,40 (0,16) |
| 2-3 | 0,23 (0,05) | 0,31 (0,09) |
| 3-4 | 0,59 (0,35)* | 0,48 (0,23)* |
| 4-6 | 0,09 (0,00) | 0,28 (0,08)* |
| 6-8 | 0,97 (0,93)* | 0,44 (0,19)* |
| 8-10 | 0,18 (0,03)* | 0,38 (0,14)* |
| 10-12 | 0,31 (0,09)* | 0,42 (0,18)* |
| 12-15 | 0,14 (0,02) | 0,28 (0,08)* |
| >15 | 0,17 (0,03) | -0,14 (0,02) |

*p<0,05

Os IC obtidos para os aeroalérgenos são apresentados no Quadro 5. Neste verificamos que o IC médio variou entre 0,71 e 1,11 na dependência da idade dos doentes. Vale ressaltar que o limite inferior de 95 % oscilou entre 0,56 e 0,96, permanecendo abaixo de 0,8 em

quatro períodos etários para os dois aeroalérgenos avaliados (Quadro 5).

Empregando-se o critério de pápula induzida por alérgeno igual ou maior do que 3 mm, os doentes foram classificados como tendo TCHI positivo ou não (*gold standard*) e utilizando-se o IC foram determinados alguns níveis de corte, que são apresentados no Quadro 6. Neste encontramos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e o índice de Youden (avalia a melhor relação entre sensibilidade e especificidade) para cada um desses índices. Para os aeroalérgenos, o índice cutâneo de valor 0,6 foi o que apresentou melhor equilíbrio (Quadro 6).

Empregando-se o IC 0,6 para identificar os doentes como sensibilizados (resultado positivo), verificamos para o *D. pteronyssinus* que 11,5 % (11/63) dos com TCHI negativo seriam reclassificados e entre os com TCHI positivo 89,5 % (768/860) assim permaneceriam. Com relação a *B. tropicalis*, verificamos que 21,6 % (19/88) seriam identificados como sensibilizados entre os com TCHI negativo e apenas 86,6 % (649/749) continuariam como positivos.

Quadro 5. Índice cutâneo* para aeroalérgenos de doentes com doença alérgica, segundo a idade

| | Idade (anos) | | | | | | | | | |
|--|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | <1 (a) | 1-2 (b) | 2-3 (c) | 3-4 (d) | 4-6 (e) | 6-8 (f) | 8-10 (g) | 10-12 (h) | 12-15 (i) | >15 (j) |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>[§] | | | | | | | | | | |
| N | 5 | 26 | 45 | 57 | 115 | 217 | 156 | 133 | 131 | 63 |
| Média (DP) | 0,81 (0,28) | 0,83 (0,27) | 0,86 (0,34) | 0,92 (0,35) | 0,96 (0,43) | 0,78 (0,17) | 0,97 (0,44) | 0,99 (0,40) | 1,03 (0,49) | 1,11 (0,57) |
| IC95% | 0,72-0,92 | 0,72-0,94 | 0,75-0,96 | 0,83-1,01 | 0,88-1,04 | 0,75-0,80 | 0,91-1,04 | 0,92-1,06 | 0,95-1,12 | 0,96-1,25 |
| <i>Blomia tropicalis</i>[¥] | | | | | | | | | | |
| N | 2 | 13 | 28 | 47 | 101 | 208 | 154 | 122 | 126 | 69 |
| Média (DP) | 0,71 (0,42) | 0,71 (0,26) | 0,85 (0,31) | 0,83 (0,38) | 0,93 (0,41) | 0,79 (0,28) | 0,91 (0,36) | 0,94 (0,36) | 0,99 (0,45) | 1,03 (0,54) |
| IC95% | – | 0,56-0,87 | 0,74-0,97 | 0,72-0,94 | 0,85-1,01 | 0,75-0,83 | 0,86-0,97 | 0,87-1,00 | 0,91-1,07 | 0,90-1,17 |

* Índice cutâneo = razão entre o diâmetro médio da pápula induzida por aeroalérgeno e o da histamina correspondente

DP – desvio-padrão; N – número de casos; IC95% – intervalo de 95 %

Kruskal Wallis – p<0,001

Dunn – diferenças significativas – § e<f; f<g,h,i,j, ¥ f<g,h,i,j

Quadro 6. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, índice de Younden e falsos positivos para diferentes pontos de corte do índice cutâneo (IC)* de doentes com alergia identificados pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata

| IC | <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | | | | | <i>Blomia tropicalis</i> | | | | |
|-----|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|------|-------|
| | S | E | VPP | VPN | Y | S | E | VPP | VPN | Y |
| 0,3 | 100,0 | 7,9 | 93,7 | 100,0 | 0,079 | 99,6 | 9,1 | 90,3 | 72,7 | 0,087 |
| 0,4 | 98,8 | 17,5 | 95,3 | 67,7 | 0,163 | 98,7 | 28,4 | 92,1 | 65,8 | 0,271 |
| 0,5 | 95,9 | 57,1 | 96,8 | 50,7 | 0,530 | 94,1 | 55,7 | 94,8 | 52,7 | 0,498 |
| 0,6 | 89,3 | 82,5 | 98,6 | 36,1 | 0,718 | 86,6 | 78,4 | 97,2 | 40,8 | 0,650 |
| 0,7 | 78,4 | 92,1 | 99,3 | 23,8 | 0,705 | 72,6 | 92,0 | 98,7 | 28,3 | 0,646 |
| 0,8 | 65,2 | 95,2 | 99,5 | 16,7 | 0,604 | 59,1 | 95,5 | 99,1 | 21,5 | 0,546 |
| 0,9 | 53,3 | 100,0 | 100,0 | 13,5 | 0,533 | 49,7 | 100,0 | 100,0 | 18,9 | 0,497 |

* IC – índice cutâneo – razão entre o diâmetro médio da pápula induzida por aeroalergénio e o da histamina correspondente; S – sensibilidade; E – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; Y – índice de Younden ($Y = S + E - I$)

DISCUSSÃO

Várias situações têm sido apontadas como capazes de interferir no resultado dos testes cutâneos, tais como idade do doente, local do corpo onde o teste é realizado, uso de medicamentos, sistêmicos e/ou tópicos, tipo de dispositivo usado na sua realização, entre outras¹⁰. Um estudo comparou oito dispositivos habitualmente empregados na realização dos TCHI e verificou maior reatividade cutânea no braço com os dispositivos simples como a lanceta utilizada neste estudo¹⁵.

A pápula induzida por histamina, no TCHI, tem sido o método empregado para avaliar a reatividade cutânea em indivíduos nas mais variadas faixas etárias. Vários estudos foram realizados com o intuito de verificar a intensidade da resposta com o avançar da idade, influência do ritmo circadiano na sua apresentação, interferência do género, da raça, do local onde o teste é realizado, entre outros^{6-8,10,14,16}. Um estudo pioneiro, em crianças, documentou aumento da reatividade cutânea à histamina (1 mg/mL) com o progredir da idade, triplicando aos 24 meses o diâmetro médio (0,77 mm) observado nos primeiros três meses de vida, que por sua vez ainda é menor do que o observado em adultos⁶. Esses dados foram corroborados por

outros estudos^{7,8}. Entre nossos doentes observamos aumento do diâmetro médio da pápula induzida por histamina, de modo a ter significado estatístico a partir dos quatro anos de vida.

Além disso, foi documentada a maior intensidade de resposta à histamina em doentes polissensibilizados em comparação aos monossensibilizados, independentemente da idade, grupo étnico ou tipo de doença apresentada, especulando-se serem aqueles capazes de gerarem uma resposta inflamatória de maior intensidade¹⁷. Em outro estudo, comparando-se a reatividade à histamina de crianças italianas e polacas (9 anos de idade), verificou-se diferença significativa entre os dois grupos, com valores mais intensos entre as italianas¹⁸. Os autores atribuíram à maior frequência de sensibilização a alergénios observada entre as crianças italianas essa diferença de resposta¹⁸. Entretanto, ao compararem esses dados aos obtidos 16 anos antes, entre as crianças italianas de mesma faixa etária, verificaram aumento da reatividade à histamina, possivelmente justificando o aumento de sensibilização observada nessa população¹⁹. Esses fatos nos fazem refletir sobre a necessidade de padrões locais e de sua reavaliação periódica.

O painel de alérgenos, empregado na investigação da etiologia alérgica é variável e deve refletir o perfil local de sensibilização, mas em linhas gerais entre os aeroalérgenos predominam os ácaros da poeira domiciliar, alérgenos de baratas e epitélio de animais domésticos. Comparativamente a outros estudos realizados na população brasileira, observamos níveis semelhantes de sensibilização aos ácaros domésticos e alérgenos de barata²⁰⁻²². Em estudo anterior avaliamos a reatividade de crianças atópicas e não atópicas ao *D. pteronyssinus* e observamos o aparecimento de pápula com diâmetro médio igual ou maior que 3 mm após os quatro anos de vida⁸. No presente estudo, observamos menor positividade aos aeroalérgenos nos primeiros dois anos de vida, como era esperado e fora documentado por outros autores^{10,23}. Embora a menor reatividade cutânea pudesse ser aventada para explicar este facto, todos os lactentes apresentaram resposta cutânea significativa à histamina, com pápula cujo diâmetro igual ou maior que 3 mm, possivelmente o menor tempo de exposição aos alérgenos para o estabelecimento de uma resposta mediada por IgE seja a explicação para esse fato. Por outro lado, chamou-nos a atenção o índice elevado de sensibilização a aeroalérgenos entre os doentes com dermatite atópica, possivelmente decorrente de sensibilização percutânea que ocorre nesses doentes, assim como pela associação com alergia respiratória.

É descrito seguir-se ao aumento da reatividade à histamina o aumento da reatividade aos alérgenos^{18,19}. Entretanto, ao avaliarmos a correlação entre os valores de diâmetro médio da pápula induzida por histamina com o diâmetro dos aeroalérgenos, *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis*, verificamos valores com significado estatístico apenas entre os doentes com maior idade, todavia com níveis baixos de correlação (Quadro 4).

Idealizado como forma de melhorar o valor diagnóstico dos TCHI na sensibilização alérgica, o IC foi utilizado por alguns investigadores^{9,11}, embora utilizado como valor arbitrário. Em estudo prévio, Perackis *et al* empregaram o IC na avaliação de crianças com dermatite atópica e com suspeita de serem alérgicas ao ovo. Além do alimento fresco (ovo total) usaram alérgenos padronizados de clara e

gema. Apesar de observarem diâmetro médio das pápulas com dimensões importantes utilizaram o IC e observaram relação estatisticamente significativa entre esses diâmetros e os respectivos IC para clara de ovo e ovo total. Nesse estudo utilizaram 0,6 como indicativo de sensibilização⁹.

No nosso estudo, procuramos verificar qual seria o valor que permitiria a melhor combinação entre sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, sendo identificado como IC de corte para os alérgenos inalantes 0,6 (Quadro 6). Entretanto, considerando tais índices como os de corte para diagnosticarmos doentes sensibilizados ou não, a frequência de indivíduos identificados como sensibilizados seria inferior à dos identificados empregando-se o critério do diâmetro médio da pápula. Este facto em parte pode ser justificado pela ausência de correlação com significado estatístico entre o diâmetro médio da pápula de histamina e a dos alérgenos, para a maioria das faixas etárias. Sendo os diâmetros médios discordantes, a presença de diâmetro médio de histamina maior que o do alérgeno, mesmo que positivo (maior que 3 mm), faria com que o índice fosse menor que 1 e mesmo inferior ao valor de corte. Assim, avaliando os que seriam excluídos entre os que apresentaram reação cutânea, verificamos que alguns deles não seriam eliminados se o IC fosse o utilizado.

Em conclusão, cremos que o IC poderia ser utilizado como critério adicional para aqueles doentes que apesar de terem manifestado reatividade cutânea baixa tivessem índice cutâneo acima de 0,6 para *D. pteronyssinus* ou *B. tropicalis*.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

REFERÊNCIAS

1. EAACI Subcommittee on Allergen Standardization and Skin Tests. Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48(Suppl): 48-82.
2. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vásquez C, Dreborg S, Eigenmann P, *et al*. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.

3. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, *et al.* Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
4. de Vos G. Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? *Curr Allergy asthma Rep* 2014;14:430.
5. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412.
6. Menardo JL, Bousquet J, Rodier M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51.
7. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6.
8. Halász MR, Gonsales SL, Solé D, Naspitz CK. Specific sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* and cutaneous reactivity to histamine in Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:98-102.
9. Perackis K, Staden U, Mehl A, Niggemann B. Skin prick test with hen's egg: whole egg or egg white? *Allergy*. 2004;59:1236-7.
10. Sahiner UM, Buyuktiryaki AB, Yavuz ST, Cavkaytar O, Tuncer A, *et al.* The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:356-61.
11. Imai T, Yanagida N, Ogata M, Komata T, Tomikawa M, Ebisawa M. The skin prick test is not useful in the diagnosis of the immediate type food allergy tolerance diagnosis. *Allergol Intern* 2011;63:205-10.
12. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
13. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:347-52.
14. Meinert R, Frischer T, Karmaus W, Kuehr J. Influence of skin prick test criteria on estimation of prevalence and incidence of allergic sensitization in children. *Allergy* 1994;49:526-32.
15. Carr WW, Martin B, Howard RS, Cox L, Borish L. Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:341-6.
16. Lee JM, Kang JW, Cho HJ. Histamine skin reactivity increased with body mass index in Korean children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:Abs161.
17. Kidon MI, See Y, Bun CY, Goh A, Chay OM, Balakrishnan A. Bimodal skin reactivity to histamine in atopic children in Singapore: influence of specific sensitizations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:545-50.
18. Ronchetti R, Haluszka J, Martella S, Falasca C, Guglielmi F, Parmiani S, *et al.* Skin reactivity to histamine and to allergens in unselected 9-year-old children living in Poland and Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:201-6.
19. Ronchetti R, Villa MP, Pagani J, Martella S, Guglielmi F, Paggi B, *et al.* Immediate skin reactivity to histamine and to allergens in cohorts of 9-year-old schoolchildren studied 16 years apart. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1232-7.
20. Naspitz C, Solé D, Jacob C, Sarinho E, Soares F, Dantas V, *et al.* Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project – PROAL. J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:203-10.
21. Pastorino AC, Kuschnir FC, Arruda LK, Casagrande RR, de Souza RG, Dias GA, *et al.* Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:9-16.
22. Sarinho EC, Mariano J, Sarinho SW, Medeiros D, Rizzo JA, Almerinda RS, *et al.* Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in a poor region in the Northeast of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:239-43.
23. Chong Neto HJ, Rosário NA, Westphal GC, Riedi CA, dos Santos HL. Rhinitis is also common in infants with asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:21-5.