

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EM ALERGIA

DIAGNOSIS METHODS IN ALLERGY

Herberto J. Chong Neto¹, Cinthya C. Thom de Souza², Nelson Augusto Rosário Filho³

Introdução

Medindo a IgE específica *in vivo*

Teste cutâneo é um exame primário e confirmatório para pesquisa de anticorpos da classe IgE específicos para alérgenos e são usados para diagnóstico de doenças alérgicas em seres humanos. O extrato é introduzido na pele por puntura ou intra-dérmico.

Puntura

Lewis e Grant descreveram a puntura pela primeira vez em 1924 e foi modificado por Pepys em 1970. É o método mais fácil e de menor custo para identificar anticorpos IgE específicos. Gotas de diferentes extratos alergênicos glicerinados são colocadas na superfície volar do antebraço e perfuradas com uma agulha hipodérmica em um ângulo baixo com bisset voltado para cima na superfície da epiderme. A ponta da agulha é gentilmente levantada em uma pequena porção da epiderme para não induzir sangramento. Após um minuto a solução pode ser removida com algodão. Para evitar a mistura de soluções, uma agulha deve ser usada para cada teste. A agulha pode ser substituída por outros dispositivos como putures plásticos padronizados simples ou multi-teste. A reação imediata (pápula e eritema) deve ser lida após 15 a 20 minutos. Controle positivo (histamina 10mg/ml) e negativo (solução salina) devem ser usados. O teste é considerado positivo quando o diâmetro da pápula é maior do que 3mm.

Alguns fatores contribuem para a variabilidade dos resultados da puntura. Gotas próximas uma da outra (<2cm) podem causar reações satélites. Sangramento e dermatografismo levam a pápula e eritema falso-positivos. Exames falso-negativos são conseqüências do uso de anti-histamínicos, baixa potência dos extratos e pobre técnica de realização^{1,2}.

Teste intra-dérmico

Mantoux descreveu o teste intra-dérmico e ainda é utilizado na prática clínica. O alérgeno pode ser administrado de maneira intra-cutânea por uma agulha 26 ou 27. Um volume de 0,01 a 0,05 é injetado para produzir uma pequena pápula de 2 a 3mm de diâmetro. Antes da injeção, bolhas de ar devem ser eliminadas para evitar reações de extravasamento. A seringa é colocada a um ângulo de 20º da pele, com o bisset para baixo e penetrando lenta e superficialmente na pele. O teste intra-dérmico requer uma concentração 1000 vezes menor do antígeno do que a puntura para produzir reações cutâneas de mesmo tamanho.

Grande volume injetado, testes próximos uns dos outros, alta concentração de antígeno e eritema difuso pode levar a resultados falso-positivos. Injeções subcutâneas podem levar a resultados falso-negativos^{1,2}.

Medindo a IgE específica *in vitro*

Determinação de anticorpos IgE específicos para

alérgenos no soro

Após a descoberta da IgE, avanços tecnológicos trouxeram novas ferramentas de laboratório para a quantificação de anticorpos IgE específicos para alérgenos no soro e nas superfícies de basófilos e mastócitos. Testes *in vitro* oferecem inúmeras vantagens como quantificação precisa, ausência de interferência de drogas, segurança e possibilidade de avaliar amostras estocadas por longos períodos.

Imunoensaios quantitativos para anticorpos IgE podem ser adjuntos ao teste cutâneo. Em casos de alergia alimentar entre crianças com dermatite atópica, valores de corte para a concentração de anticorpos IgE específicos para ovo, leite, amendoim e peixe determinaram valores preditivo positivo e negativo de 95% e 90%, respectivamente. Existe correlação entre os resultados da provocação brônquica e anticorpos IgE específicos ao gato em indivíduos sensíveis a este alérgeno.

Nos últimos anos, os sistemas de automação de terceira geração conhecido com Pharmacia UniCAP e Immulite foram desenvolvidos. A qualidade das medidas de anticorpos IgE específicos relatados por laboratórios de diagnóstico em alergia clínica não é uniformemente equivalente.

Para examinar prospectivamente os resultados entre diferentes ensaios de IgE específica, Szeinbach *et al* avaliaram em triplicata alíquotas de 26 amostras de soro que continham níveis variáveis de IgE específica para 17 aeroalérgenos. Foram analisados 7813 testes e a concordância entre os diferentes ensaios não foi boa. Pharmacia CAP system demonstrou resultados comparáveis com boa precisão. Alguns ensaios foram reprodutíveis, mas não acurados. Outros não foram reprodutíveis e nem acurados. Conclui-se que há um significante potencial para erro diagnóstico em alguns resultados.

Wood *et al* investigaram quantos resultados similares foram obtidos de laboratórios clínicos certificados que utilizaram três sistemas diferentes (ImmunoCAP, Immulite a RAST) para determinação de IgE específica ao amendoim, soja, Bet v 1 e Der p 2. A avaliação qualitativa usou como valor de corte 0,35 kUA/L e demonstrou algumas diferenças na habilidade de detectar sensibilização com o uso de RAST e grande variação nos resultados. Immulite superestimou e RAST subestimou os valores quando comparado com ImmunoCAP. Estes achados tem sérias implicações clínicas, pois são amplamente usados na prática clínica. Por isto é importante que os laboratóri-

1. Doutor em Medicina Interna, Pesquisador Associado, Disciplina de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. 2. Residente do 3º ano em Pneumologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. 3. Professor Titular de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.

os informem qual sistema foi usado para determinação de IgE específica. Este fato foi também observado por Wang et al que esta discrepância entre estes sistemas podem potencialmente levar ao manejo e tratamento incorreto da doença alérgica³⁻⁷.

Liberção de mediadores químicos in vitro

A ligação cruzada de alérgenos à IgE na superfície de basófilos induz a liberaçõ de mediadores, incluindo histamina e leucotriene C4. Os resultados destes testes *in vitro* auxiliam pouco o valor preditivo diagnóstico de testes cutâneo e provocação. Entretanto, a performance de ensaios de liberaçõ de mediadores variam com a qualidade dos extratos de alérgeno disponíveis e a técnica utilizada.

Sob provocação com alérgenos específicos, basófilos não somente secretam mediadores bioativos quantificáveis, mas também regula a expressõ de diferentes marcadores os quais podem ser detectados eficientemente por citometria de fluxo usando anticorpos monoclonais. A técnica tem sido aplicada na investigaçõ de alergia mediada por IgE causada por alérgenos inalantes clássicos, alimentos, Hevea látex, venenos de *Hymenoptera* e drogas. Também está provado que estas técnicas tem valor no diagnóstico de reações não mediadas por IgE e na detecçõ de auto-anticorpos em certas formas de urticária crônica^{3,4,8}.

Testes de provocação

Os testes de provocação *in vivo* são indicados em várias circunstâncias, dentre elas, quando existe discordância entre a história clínica e outros exames complementares, como dosagem de IgE específica no soro e o teste cutâneo, ou para melhor definiçõ diagnóstica. A realizaçõ destes testes é mais elaborada, apresenta maiores riscos e possibilidade de interpretaçõ errõnea dos resultados, pois envolve dados subjetivos. Podem ser realizados sob várias formas, dentre elas a aplicaçõ direta em mucosa nasal de alérgenos, ou mesmo a broncoprovocaçõ. Contudo, merece maior destaque nos casos de suspeita de alergia alimentar ou a drogas, pois é capaz de reproduzir os sintomas da suposta reaçõ alérgica e estabelecer relaçõ temporal⁹. Proporciona um diagnóstico acurado para reações imediatas (IgE mediadas) e ocasionalmente tardias (que envolvem outros mecanismos imunológicos e não-imunológicos) nos casos de drogas e alimentos^{9,10}.

Antes de iniciar a provocação propriamente dita, é importante estar preparado para reações graves, principalmente naqueles com história de anafilaxia. Deve-se preparar o local onde será realizado o teste com material para atendimento de emergência, acesso venoso antes do procedimento e estar capacitado para reconhecer sinais e sintomas que necessitem intervençõ imediata¹⁰⁻¹². Idealmente devem-se realizar medidas de pico de fluxo antes e após o teste, para maior segurança.

O teste deve ser contra-indicado em casos de anafilaxia severa e em pacientes com asma mal controlada e rinite exacerbada¹³. É prudente evitar a provocação em indivíduos que apresentaram reações recentes, ou seja, entre 6 a 12 meses, claramente relacionadas a um alérgeno, pois os riscos de reações graves aumentam. Idealmente deve-se aguardar um intervalo maior de tempo para realizar a provocação. Vale lembrar que crianças tendem a desenvolver uma tolerância maior em um curto espaço de tempo enquanto adultos tendem a apresentar reações graves no decorrer de anos. Outras situações em os testes devem ser evitadas, são em indivíduos que possuem doença cardiovascular grave, em uso contínuo de beta-bloqueadores, gestantes e aqueles com manifestações que dificultem a interpretaçõ do resultado como eczema grave, por exemplo¹⁰.

Os anti-histamínicos devem ser suspensos. Os de primeira geraçõ ao menos 48 horas antes e os de segunda

geraçõ uma semana antes preferencialmente. No dia do teste de provocação, os beta-agonistas e anticolinérgicos não podem ser utilizados. Os usuários de antileucotrienos e teofilina podem manter o uso, aparentemente sem alterações. De maneira geral, os corticóides orais, inalatórios e nasais devem ser evitados apenas nos casos de broncoprovocaçõ e provocação nasal^{11,13,14}.

O teste de provocação nasal consiste na administraçõ de alérgenos suspeitos diretamente nas narinas, sendo utilizado para estudar rinite alérgica e não alérgica. É crucial para investigaçõ científica da fisiopatologia, imunologia e farmacoterapia das rinites.

Até o momento, não existem métodos padronizados para administraçõ do alérgeno nasal, o que gera grande variabilidade técnica e problemas na validaçõ direta entre as comparações dos métodos. O agente pode ser administrado na forma de pó, discos de papel, nebulizaçõ e gotas. Além disso, as concentrações utilizadas do agente estão sempre acima daquela existente no meio ambiente. É possível monitorar alguns parâmetros após a provocação como mudanças fisiológicas, sintomas, geraçõ de mediadores, citocinas e células. Estes auxiliam no entendimento dos eventos que ocorrem diante de estimulações diferentes.

A provocação nasal está indicada quando se deseja estudar alérgenos das rinites sazonais, confirmar rinites ocupacionais ou em indivíduos com teste cutâneo positivo a alérgenos perenes e sintomas esporádicos, bem como nos casos assintomáticos com inflamaçõ subclínica. Pode ser utilizado como alternativa a provocação brônquica em pacientes asmáticos sabendo-se que a aplicaçõ de alérgenos nasais pode induzir sintomas em vias aéreas inferiores e sintomas conjuntivais¹³.

A provocação brônquica vem sendo utilizada há várias décadas como uma forma de avaliar reações das vias aéreas a alérgenos específicos e outros agentes sensibilizadores e para quantificar a resposta não alérgica a fármacos como a metacolina e a histamina. É mais utilizada para investigações em estudos sobre a fisiopatologia e mecanismos da asma, sendo sua aplicaçõ clínica pouco significativa. Há uma grande variedade de agentes que podem ser utilizados nos testes de broncoprovocaçõ. Alguns destes são bem definidos como aeroalérgenos produtores de respostas IgE mediadas. Contudo existem outros que podem causar uma hipersensibilidade sem resposta imunológica associada como agentes químicos ocupacionais. A técnica utilizada varia conforme o agente aplicado ao teste.

Quase todos os alérgenos são capazes de penetrar as vias aéreas inferiores. Para que ocorra a deposiçõ dos mesmos, é necessário que as partículas respiratórias sejam menores que 10 µm de diâmetro. Os extratos aquosos são ideais porque podem ser nebulizados em pequenas partículas de aerosol. O método mais comum de provocação utiliza doses graduais de incremento de alérgenos até se obter uma resposta pulmonar. A dose inicial deve ser baixa, contudo não existem valores pré-estabelecidos em decorrência da variaçõ existente entre os indivíduos e entre os próprios extratos. Alguns indicam iniciar com concentraçõ que produza uma pápula de 5mm no teste intradérmico.

Os resultados positivos são difíceis de serem quantificados. Não existem parâmetros bem estabelecidos de quanto seria a reduçõ ideal de VEF1, por exemplo. Além disso, a broncoprovocaçõ pode induzir reações asmáticas graves, seguidos por intervalos prolongados sintomáticos, embora reações anafiláticas sejam raras¹⁴.

Testes de provocação oral são utilizados com frequência para realizar diagnóstico acurado de reações imediatas e ocasionalmente tardias a alimentos e drogas sendo considerado padrão-ouro para estes casos¹⁰. A pro-

vocação ideal deve ser realizada de forma cega, duplo-cega com placebo controle preferivelmente, e em vários momentos para evitar interpretações errôneas dos resultados. Inicialmente se começa a provocação de forma simples cega com placebo controle. Aguarda-se resultado positivo por ao menos duas vezes e se isso ocorrer realiza-se então a provocação duplo cega com placebo confirmatória. Em casos negativos, realiza-se então uma provocação aberta.

Preconiza-se iniciar com doses menores que a dita capaz de gerar reação, baseando-se pela história clínica. Estas devem ser idealmente administradas em cápsulas opacas, em forma líquida ou em solução. Após a primeira dose realizada, vai se dobrando a dose a cada administração que usualmente deve ser em 30 a 60 minutos. O placebo deve ser apropriado, em mesma cápsula que o alérgeno e com observação por tempo semelhante. Por este motivo, o ideal é realizar o duplo-cego em dois dias diferentes¹¹.

Acredita-se que as reações adversas a drogas possam ocorrer em cerca de 3-8% da população geral e de 5 a 20% dos hospitalizados nos EUA, contudo os dados epidemiológicos não separam reações alérgicas de não-alérgicas^{15,16}.

O termo alergia a drogas deve ser utilizado nos casos em que existem reações adversas determinadas por mecanismos imunológicos. Reações que por ventura se assemelhem a um processo alérgico, mas que não apresentem o mecanismo imunológico comprovado, devem ser simplesmente classificadas como reações de hipersensibilidade não alérgica¹⁵. Estas reações são extremamente diversas como erupções de pele, necrose epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson. Já as reações alérgicas propriamente ditas mediadas por IgE manifestam-se como choque anafilático, urticária generalizadas, angioedema e broncoespasmo¹⁶.

Muitas crianças são consideradas alérgicas a determinadas medicações, inclusive por profissionais de saúde, quando na verdade, apresentam reações adversas não-alérgicas. A discrepância entre os possíveis casos de alergia e os verdadeiramente demonstrados por mecanismos imunológicos já foi descrita em vários estudos.

O teste de provocação positivo comprova a hipersensibilidade a droga, mas não diz o mecanismo exato envolvido na reação, portanto não serve de diagnóstico de forma isolada para alergia. De maneira geral, quando se deseja avaliar mecanismos IgE mediados, as reações são mais precoces e podem ser verificadas em curto espaço de tempo. Já quando se deseja avaliar reações não-IgE mediadas a observação destes pacientes pode ser de até 5 a 7 dias. Especialmente em crianças deve-se ter um cuidado especial pois as mesmas estão frequentemente expostas a infecções e apresentam com frequência manifestações de sibilância, urticária e lesões de pele que podem erroneamente serem encaradas como reações a drogas, privando-as do uso de certas medicações de forma desnecessária¹⁵.

O teste de provocação oral é o padrão-ouro para se afirmar o diagnóstico de alergia alimentar, pois reproduz os sintomas e sua relação temporal. É extremamente importante quando se pretende instituir dietas restritivas⁹. Dentre as reações de pele vistas em provocações orais com alimentos, uma das mais frequentes é o eritema. É importante ressaltar que não se trata de reação alérgica e sim de uma irritação não específica da pele a vários ácidos presentes em certos alimentos, como as frutas cítricas. Por não se tratar de uma reação alérgica, não acarreta maiores problemas e a retirada do alimento da dieta não se faz necessária.

Outras reações que são equivocadamente interpretadas como alérgicas, são os vômitos, que podem simples-

mente representar aversão a um determinado alimento, reações de urticas peri-orais, que podem representar apenas dermatite de contato. Contudo, lesões disseminadas por todo corpo pode ser uma reação objetivamente positiva. Sintomas de queimação na língua, desconforto abdominal e palpitações não podem ser considerados como positivos. Formigamento em boca e pele pode representar o início de uma reação alérgica, necessitando maiores doses de alimento para induzir reação propriamente dita. Há menor margem de erro quando há acometimento de dois ou mais órgãos e sistemas, sendo sintomas respiratórios de vias aéreas altas e baixas mais graves¹⁷.

Quanto ao intervalo de tempo entre a administração do alimento e o início da reação quanto menor for este, mais chances de ser uma reação alérgica verdadeira. Alguns autores consideram o tempo até no máximo duas horas (quando reação de fase tardia). As demais reações ocorridas após este tempo são, em geral, eczemas, e não reações alérgicas propriamente ditas. Em casos de reação indefinida ou leve, em que há receio de aumentar a dose, pode-se optar por aguardar mais 15 minutos ou repetir a dose anterior. É importante lembrar a possibilidade de indução de tolerância oral que ocorre pelo aumento progressivo titulado das quantidades de alimento, levando a um resultado falso-negativo¹⁷.

A presença de IgE sérica e teste cutâneo positivo a determinado alimento demonstra sensibilização, contudo não necessariamente é este alimento o causador dos sintomas, portanto, o teste de provocação oral é o definidor em muitos casos de dúvida diagnóstica. Cerca de 10% dos indivíduos com resultados positivos na provocação oral duplo-cega, placebo controlada não tem dosagens de IgE positivas, determinando a importância do último¹⁹.

Patch test ou Teste de contato

O patch teste consiste em forma objetiva de demonstrar que determinado alérgeno causa reações de pele, sendo o método padrão-ouro nos casos de dermatite de contato alérgica, que consiste em uma reação alérgica de hipersensibilidade tipo IV (tardia). Estudos demonstram que a história clínica e o exame físico são capazes de esclarecer o diagnóstico em apenas 29 a 54% destes casos¹⁸⁻²⁰.

Ele reproduz artificialmente as circunstâncias que criam a reação inicial, contudo tem algumas limitações, apresentando aproximadamente 70% a 80% de sensibilidade e especificidade em mãos experientes, especialmente no que se diz respeito à leitura^{11,12}. Porém sua aplicação precoce é de extrema importância principalmente em indivíduos com dermatite de contato crônica, propiciando maior qualidade de vida com o diagnóstico definido¹⁹.

A realização do teste consiste em colocar pequenas quantidades de alérgeno diluído em contato com a pele por um período de tempo. Usualmente existem baterias de alérgenos comuns em pequenos discos de alumínio que são aplicados no dorso do paciente por 48 horas¹⁸. As baterias pré-preparadas são mais confiáveis do que aquelas produzidas pelo próprio operador²⁰. A escolha da bateria deve se basear ao máximo na história clínica, avaliando criteriosamente o tipo de trabalho, hobbies e outras ocupações, bem como a localização da lesão de pele. Muitos pacientes têm por hábito não relatar produtos que utilizam há algum tempo, contudo estes não podem ser desprezados, até porque as formulações mudam constantemente. Além disso, é importante lembrar que a utilização de produtos em pequenas quantidades ou de marcas caras não exclui a chance de dermatite¹⁹. Usualmente existem séries de patch test que compreendem cerca de 80% dos alérgenos e variam de local para local.

Uma grande quantidade de alérgenos pode ser aplicada em dorso ao mesmo tempo, sendo este o habitual. Os pacientes devem evitar atividades físicas mais intensas, que possam levar a sudorese, bem como o banho, duran-

te estes dois dias. Após este período, os adesivos são retirados e a leitura é realizada. Áreas de eritema e edema ocupando ao menos metade da área do teste são graduadas como 1+, indicando um resultado positivo. A associação de pápulas é graduada como 2+, vesículas ou bolhas 3+^{19,21}. Quando não ocorrem mudanças na pele, o teste é negativo. O paciente deve retornar após 48 horas da retirada para nova avaliação¹⁰. A leitura tardia aumenta significativamente a sensibilidade do teste, sendo que a leitura no 6-7 dias terá 10% a mais de resultados positivos²⁰. Além disso, ela reduz a chance de interpretações errôneas de resultados positivos referentes à dermatite irritativa que pode ocorrer inicialmente¹⁹.

A área da pele para realização do teste deve ser livre de lesões, para evitarem falsos-positivos. É importante lembrar que alguns indivíduos podem apresentar a "síndrome da pele excitada" que consiste em hiperirritabilidade de toda região na qual foi aplicado o adesivo, levando a reações positivas a todos os alérgenos. Outras situações de falso-positivo podem ocorrer por reações irritativas do alérgeno e do próprio adesivo.

Resultados falsos-negativos se devem a vários fatores dentre eles o uso de alérgenos inadequados, erros técnicos na aplicação, não realização da leitura tardia, uso de veículo incompatível para o alérgeno testado e uso de corticóides tópicos no local do teste.

Muitos alérgenos testados podem agir como irritantes. A distinção entre as reações alérgicas e irritativas podem ser bastante difícil. De maneira geral, as reações alérgicas são mais pruriginosas, prolongadas e se estendem além dos limites dos discos. Já indivíduos que apresentam dermatite de contato por irritante apresentam mais sintomas de ardência local, com reações mais bem delimitadas que melhoram rapidamente com a retirada do disco de alérgeno^{18,19}.

Portanto, a interpretação de um teste positivo deve ser cautelosa, lembrando que o teste positivo indica que o paciente é alérgico a determinado alérgeno, mas não necessariamente é este que causa os sintomas de dermatite.

Existem várias baterias de testes comercializadas no mercado, especialmente para cosméticos e fragrâncias. Ocasionalmente, quando há suspeita de que determinado produto cause a dermatite e o mesmo não se encontra em nenhuma bateria de teste pode-se realizar um teste de provocação aberta, aplicando-se o mesmo duas vezes ou mais em uma semana e observando-se a reação.

Complicações do patch test são raras e a probabilidade de indução de sensibilização dos pacientes é baixa, utilizando os alérgenos em concentrações padrão. Outros efeitos adversos incluem despigmentação, infecção secundárias, ulcerações e escarificações.

Atualmente tem sido descrita a aplicação do patch test em pacientes com história de dermatite atópica e sintomas relacionados a alimentos, especialmente reações tardias, mediada por células T. A associação deste ao teste cutâneo e dosagens de IgE possuem um alto valor preditivo. As concentrações dos extratos a serem utilizados ainda não estão bem estabelecidas. Em geral tenta-se utilizar baixas concentrações para evitar reações irritativas primárias. A aplicação do teste tem tido grande utilidade a fim de evitar dietas restritivas infundadas^{21,22}.

Uma nova era no diagnóstico da doença alérgica

Padronização de extratos alérgicos para diagnóstico e imunoterapia é baseada na padronização biológica. Testes cutâneos e ensaios competitivos de ligação de IgE são elementos importantes na padronização de alérgenos, especialmente a partir de uma perspectiva de segurança. Entretanto, a padronização biológica não disponibiliza informações específicas sobre alérgenos maiores contidos nas vacinas. Outra desvantagem do sistema atual é

que os fabricantes de alérgenos expressam a potência de seus produtos em unidades específicas da companhia e esta situação não oferece uma padronização internacional.

Uma iniciativa Européia (CREATE) está desenvolvendo um padrão internacional de extratos alérgicos para o diagnóstico e tratamento baseado nas características biológicas, usando ELISA para sua medida acurada. Alérgenos recombinantes purificados foram usados para comparar com seus homólogos naturais servindo como padrão ouro. rBet v 1, rPhl p 1, rPhl p 5a e rPhl p 5b, rOle 1, rDer p 1, rDer p 2, rDer f 1 e rDer f 2 foram comparados com alérgenos naturais purificados para características físico-químicas (identidade, pureza, estado de agregação, solubilidade e estabilidade) e imunológica (potência de ligação à IgE, atividade biológica e comportamento dose-resposta em ELISA).

Dezoito preparações de alérgenos purificados (oito alérgenos naturais e dez nas versões recombinantes) foram produzidos pelo Consórcio CREATE. A imunoreatividade apresentou boa concordância e estabilidade satisfatória em curto e longo prazo^{23,24}.

Radauer *et al* verificaram que alérgenos são distribuídos dentro de um pequeno grupo de famílias de proteínas a possuem um número restrito de funções bioquímicas. Eles criaram o AllFam, uma base de dados de famílias de alérgenos e seu uso para obter propriedades estruturais e funcionais de alérgenos, a qual está com acesso gratuito no sítio <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>^{25,26}.

Uma importante tarefa no diagnóstico e tratamento de alergia deve ser a identificação e caracterização dos alérgenos que promovem sensibilização e causam a doença. Então um significativo número de moléculas de diferentes fontes tem sido identificado por induzir reações de hipersensibilidade. A alta similaridade estrutural entre proteínas alergênicas conservadas filogeneticamente presentes em diferentes fontes, aparentemente não relacionadas, parece ter um papel importante na polisensibilização mediada por IgE, que leva a reatividade cruzada e síndromes clínicas. Em torno de 60% dos pacientes alérgicos são sensíveis a mais de uma espécie de pólen. A reatividade cruzada de plantas alergênicas é causada por três famílias de pan-alérgenos: profilinas, proteínas ligadores de cálcio (CBPs) e proteínas que transferem lipídeos não específicos²⁷.

Reatividade cruzada a determinantes carboidratos (CCDs) são os epítomos de IgE mais comuns. Aproximadamente 20% dos pacientes alérgicos desenvolvem anticorpos IgE contra glicanas, as quais parecem incapazes de provocar sintomas clínicos a despeito de sua frequente presença no soro. IgE anti-CCD não causa doença alérgica por que CCDs levam a indução de tolerância²⁸. Um novo epítomo carboidrato em anticorpo monoclonal, cetuximab, tem direcionado resposta Th2 para alérgenos alimentares²⁹.

O uso de painéis de alérgenos recombinantes no diagnóstico pode ajudar a delinear o perfil de reatividade de um paciente alérgico e determinar o quanto ele é co-sensibilizado para alérgenos de diferentes fontes ou o quanto o mesmo reage com alérgenos que estão presentes nesta fonte. Pan-alérgenos tem sido sugeridos como possíveis marcadores de múltiplas sensibilizações à polens, e podem posteriormente serem utilizados para prever reatividade cruzada/polisensibilização a alguns alérgenos de polens. Estudos usando alérgenos recombinantes bem caracterizados de CBPs e profilinas são necessários para o entendimento e para prever sensibilização, reatividade cruzada à IgE e relevância clínica. Pan-alérgenos devem ser considerados como marcadores diagnósticos para polisensibilização e usados no diagnóstico de doenças alérgicas.

Conclusão

Apesar dos avanços em imunologia, teste cutâneo ainda é o padrão ouro para diagnóstico das doenças alérgicas. No futuro, a anamnese, o exame físico, o teste cutâneo

e a padronização dos alérgenos por biologia molecular irão aumentar a acurácia do diagnóstico de pacientes alérgicos.

Tabela 1. Comparação entre testes para IgE específica *in vivo* e *in vitro*.

Testes específicos para IgE <i>in vivo</i> or <i>in vitro</i>	Vantagens	Desvantagens
Puntura	Simple, rápido, fácil interpretação, mínimo desconforto, raros falso-positivos, mais específico, pode ser usado em lactentes.	Sensibilidade intermediária, possíveis falso-negativos.
Intra-dérmico	Alta reprodutibilidade e sensibilidade. Raros falso-negativos.	Menor simplicidade, rápido, seguro e de fácil interpretação. Desconfortável. Possíveis falso-positivos, especificidade intermediária.
RAST, Immulite and ImmunoCap	Quantificação do anticorpo IgE, preciso, necessidade de amostra pequena, Facilidade de repetir IgE com soro armazenado, Adaptável para uso de alérgeno puro ou recombinante.	Demora para resultado, sensibilidade reduzida para alguns alérgenos (venenos, drogas, e látex). Potencial competição antigênica e inibição do isótipo (IgG).
Ensaio de liberação de mediadores do basófilo	Ensaio simples e rápido.	Não é útil em não liberadores, menor sensibilidade do que puntura, extrato de antígeno não é caracterizado, concentração ótima de antígeno no basófilo dependente do paciente, requer processamento de sangue em 24 horas.
Ensaio citométrico de ativação do basófilo	Ensaio simples e rápido.	Menor sensibilidade do que puntura, requer processamento de sangue em 24 horas, potencial para falsos-positivos, critério para positividade varia com especificidade do antígeno.
Ensaio Micro-array	Similar acurácia de outros testes <i>in vitro</i> e puntura. Mínima amostra de sangue. Permite testar mais antígenos e frações antigênicas.	Necessita estudos com população maior.

Referências Bibliográficas

- Hamilton RG, Adkinson NF. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S687-701.
- Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. In: Middleton E ed.: *Allergy: Principles and Practice*. New York. N.Y. Elsevier, 2003: p. 631-43.
- Yunginger JW, Ashlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1077-84.
- Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 213-25.
- Szeinbach SL, Barnes JH, Sullivan TJ, Williams PB. Precision and accuracy of commercial laboratories' ability to classify positive and/or negative allergen-specific IgE results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 373-81.
- Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, Williams PB. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 34-41.
- Wang J, Godbold J, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1219-24.
- Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006; 61: 1028-39.
- Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005; 60: 104-7.
- Nowak-Wegrzyn A. et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: S365-S383.
- Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse Reactions to Food and Drug Additives. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th edition. London: Elsevier, 2003. p. 1645-1663.
- Benahmed S, et al. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1500-5.
- Rajakulasingam K. Nasal Provocation Testing. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th edition. London: Elsevier, 2003. p. 644-655.
- Fish EJ, Peters SP. Bronchial Challenge Testing. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th edition. London: Elsevier, 2003. p. 657-670.
- Gomes ER, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 191-198.
- Benahmed S, et al. Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug

hypersensitivity reactions. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 537-41.

17. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. Allergy 2007; 62: 729-32.

18. Mydlarski PR, Katz AM, Mamelak AJ, Sauder DN. Contact Dermatitis. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 6th edition. London: Elsevier, 2003. p. 1581-1597.

19. Mowad CM. Patch testing: pitfalls and performance. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006; 6:340-4.

20. Bourke J, Coulson I, English J. Guideline for the management of contact dermatitis: an update. Br J Dermatol 2008; 160: 946-54.

21. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Allergy 2000; 55: 281-5.

22. Mehl A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 923-29.

23. van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O et al. The CREATE Project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. Allergy 2008; 63: 310-26.

24. Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM et al. The European Union CREATE Project: a model for international Standardization of allergy diagnostics and vaccines. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 882-9.

25. Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. Clin Exp Allergy 2008;38: 1089-94.

26. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 847-52.

27. Wopfner N, Gruber P, Wallner M, Briza P, Ebner C, Mari A et al. Molecular and immunological characterization of novel weed pollen pan-allergens. Allergy 2008; 63: 872-81.

28. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:1005-11.

29. Jin C, Hantusch B, Hemmer W, Stadlmann J, Altmann F. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:185.

URTICÁRIA CRÔNICA NA INFÂNCIA: REVISÃO

CHRONIC URTICARIA IN INFANCY: A REVIEW

Rosalyn Vieira dos Santos

Introdução

A urticária crônica na infância tem sido um desafio na prática do pediatra. Isso devido à persistência da doença, dificuldade de se identificar a causa e, muitas vezes, pobre resposta ao tratamento, com impacto negativo na qualidade de vida do paciente e seus familiares, por gerar ansiedade e depressão. O diagnóstico e o tratamento adequados são essenciais, assim como o diálogo médico / paciente¹.

Características clínicas

A história clínica é o aspecto mais importante para a avaliação do paciente com urticária. A urticária espontânea é caracterizada por placas altamente pruriginosas, eritematosas ou pálidas, geralmente circunscritas, de tamanho variável, frequentemente coalescentes em tronco e extremidades, embora possa ocorrer em qualquer parte do corpo. As lesões são migratórias e transitórias, ou seja, aparecem e desaparecem em locais diferentes em menos de 24 h, sem deixar vestígios no local. O angioedema é a mesma doença que ocorre no tecido subcutâneo mais profundo. Neste caso, a queixa de dor pode predominar à do prurido, e a lesão pode durar até 72h, afetando comumente o tecido conjuntivo mais frouxo como pálpebras, face, lábios e língua².

Fisiopatogenia

Apesar de haver diferentes agentes etiológicos, a via comum está nos mastócitos, que são as primeiras células responsáveis pelos sintomas da doença. Inicialmente, ocorre ativação do receptor H1, liberação de grânulos pré-formados, como a histamina, desencadeando uma reação conhecida como resposta tríplice de Lewis: vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, e reflexo axonal. Essa resposta inicial induz a geração de novos metabólitos, causando infiltrado infla-

matório e persistência da inflamação³. Mecanismos fisiopatológicos para explicar a urticária incluem imunes e não-imunes. O mecanismo imune envolve a interação do antígeno específico à imunoglobulina (Ig) E ligada aos mastócitos e basófilos, resultando a liberação de vários mediadores. A imune mediada por complemento, C3a, C4a e C5a estimulam a degranulação dos mastócitos, como ocorre nas doenças do colágeno e doença do soro. Mecanismos não-imunes incluem degranulação direta dos mastócitos sem sensibilização prévia⁴.

Classificação e etiologia

A urticária é classificada como espontânea, física, e outras formas de urticária².

A urticária espontânea é a mais comum, e pode ser aguda ou crônica. A urticária aguda é definida quando apresenta duração clínica menor que 6 semanas, e a crônica por mais de 6 semanas. A factícia ou dermatográfica é a urticária física mais comum, e a induzida por exercícios a mais comum da classificada em outras formas de urticária. Como o próprio nome diz, a urticária espontânea não necessita de estímulo externo para ser desencadeada, e é generalizada, já as outras são induzidas e geralmente localizadas². Aproximadamente 40% dos pacientes com urticária espontânea crônica (UEC) apresentam mais de um tipo de urticária. Das urticárias que podem estar associa-

Doutora em Alergia, Universidade de Berlim, Alemanha. Médica do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário Evangélico, Curitiba, Paraná.

RVS: Al. Júlia da Costa, 5147

Curitiba-PR

e-mail: rosalyvs@hotmail.com Fone: (41) 3240-2900