

DISSERTAÇÃO DE Mestrado APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: SAÚDE BRASILEIRA COMO REQUISITO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE

INGRID PIMENTEL CUNHA MAGALHÃES DE SOUZA LIMA

AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DO TESTE CUTÂNEO DE CONTATO ALÉRGICO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO DA SENSIBILIZAÇÃO A DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, DERMATOPHAGOIDES FARINAE E BLOMIA TROPICALIS

**JUIZ DE FORA
2018**

INGRID PIMENTEL CUNHA MAGALHÃES DE SOUZA LIMA

**AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DO TESTE CUTÂNEO DE CONTATO
ALÉRGICO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO DA
SENSIBILIZAÇÃO A *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*,
DERMATOPHAGOIDES FARINAE E *BLOMIA TROPICALIS***

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, área de concentração: Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do grau de mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

**JUIZ DE FORA
2018**

INGRID PIMENTEL CUNHA MAGALHÃES DE SOUZA LIMA

**AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DO TESTE CUTÂNEO DE CONTATO
ALÉRGICO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO DA
SENSIBILIZAÇÃO A DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS,
DERMATOPHAGOIDES FARINAE E BLOMIA TROPICALIS**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, área de concentração: Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do grau de mestre em Saúde.

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. José Luiz Magalhães Rios
Faculdade de Medicina de Petrópolis – FASE

Prof. Dr. Akinori Cardozo Nagato
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dra. Chislene Pereira Vanelli
DaVita Juiz de Fora

Juiz de Fora, ____ de _____ de 2018

Ao meu marido Eduardo, meu grande incentivador para realização deste mestrado. Agradeço a paciência, as idas à rodoviária e as buscas de madrugada para realização deste sonho. Meu carinho e meu muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiro a Deus, pela força que me transmite para que eu possa caminhar e realizar meus sonhos.

Agradeço a meus pais, José Gabriel e Maria Helena pelos ensinamentos, por estarem sempre comigo. Vocês são a minha constante fonte de admiração e inspiração.

Agradeço ao meu marido Eduardo, que como falei anteriormente, foi o meu maior incentivador neste projeto. Além de meu companheiro, com quem divido minhas ansiedades e angústias, ele é o meu porto seguro. Obrigada pela paciência, pelo carinho e pela força.

Aos meus filhos Marina e Eduardo, minha gratidão por estarem ao meu lado nas horas difíceis, por me ajudarem nas horas de desespero, pela paciência e pela ajuda na informática, uma vez que meus conhecimentos são limitados nessa área. Vocês são meus amores.

Ao meu orientador Fernando, agradeço pelos conselhos, sugestões, correções, paciência e, pela orientação sábia e segura nesta pesquisa. Sem ele, tudo teria sido impossível.

A minha irmã Adriana, agradeço o apoio de sempre e por ter enfrentado sozinha várias dificuldades de nossas vidas, pois eu estava envolvida neste mestrado.

A minha tia Cristina e ao tio Totoni, pelas correções da língua portuguesa e por estarem sempre ao meu lado.

Aos pacientes que participaram deste projeto.

À IPI ASAC Brasil, pelo fornecimento do material para realização deste estudo.

Aos meus familiares e amigos que sempre me apoiaram com palavras e carinho.

“Todos os seus sonhos podem se tornar realidade se você tiver a coragem de persegui-los.”

Walt Disney

RESUMO

O objetivo do presente estudo é avaliar a positividade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* em pacientes com doenças respiratórias como rinite alérgica e/ou asma com ou sem dermatite atópica. A maioria dos trabalhos existentes nessa área de pesquisa se refere ao emprego desse método diagnóstico na dermatite atópica, mas, neste estudo, a amostra é composta, principalmente, de pacientes com doenças respiratórias. *Blomia tropicalis* é um ácaro muito incidente no Brasil e só há dois trabalhos que envolvem o emprego deste ácaro da poeira domiciliar típico de países de clima tropical. Os pacientes foram selecionados pela história clínica e foram divididos em dois grupos: I- pacientes com doenças respiratórias, como asma e/ou rinite alérgica, com dermatite atópica e II- pacientes somente com doenças respiratórias. Foi realizado teste cutâneo de leitura imediata e teste de cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para os três ácaros no mesmo dia. O teste de contato alérgico foi retirado em 48 horas. A análise estatística foi realizada em porcentagens e a tabela 1 apresenta as variáveis por sexo e por grupo estudado. Setenta e quatro pacientes, com idades de 2 a 60 anos, foram incluídos neste estudo; 16 no grupo I e 58 no grupo II. Considerando o teste cutâneo de leitura imediata, o ácaro mais prevalente foi o *Dermatophagoides pteronyssinus*, seguido pelo *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*. Em relação ao teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia, o ácaro que induziu maior positividade foi o *Dermatophagoides farinae* (78,4%), seguido pelo *Dermatophagoides pteronyssinus* (77%) e *Blomia tropicalis* (52,7%). Comparando o teste cutâneo de leitura imediata com o teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia, 53 pacientes (71,6%) foram positivos para ambos os testes, e 30 (56,6%) foram positivos ao mesmo ácaro. Foram identificados seis pacientes (8%) que tinham história clínica positiva para alergia e só apresentavam positividade no teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia. Estes resultados sugerem que o teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia é relevante e deve ser considerado como um teste diagnóstico adicional, em pacientes com história clínica positiva para doenças respiratórias, com teste cutâneo de leitura imediata negativa.

Palavras-chave: Teste cutâneo de leitura imediata. Teste de contato alérgico. Ácaros da poeira domiciliar. *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Dermatophagoides farinae*. *Blomia tropicalis*. Dermatite atópica. Rinite alérgica. Asma.

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the positivity rates of atopy patch tests for *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis* in patients with respiratory diseases such as asthma and allergic rhinitis with or without atopic dermatitis. Most studies have been performed with atopic dermatitis patients, but in our study, most of the patients had respiratory conditions. *Blomia tropicalis* is a mite that is prevalent in tropical areas, such as Brazil, and only two publications include these three mites, which are present in Brazil. The patients' clinical histories were collected, and the patients were subjected to skin prick and patch tests with the three different house dust mites on the same day. The patch tests were examined 48 hours later, and then, the patients were divided into two groups: I- patients with respiratory diseases, such as asthma and/or rhinitis, and atopic dermatitis and II-patients with only respiratory diseases. The statistical analysis results are presented as percentages, and Table 1 presents the variables by gender and groups studied. A total of 74 patients ranging in age from 2 to 60 years old were included in this study; 16 patients were included in group I and 58 were included in group II. In the skin prick tests, the most prevalent mite that evoked a reaction was *Dermatophagoides pteronyssinus*, followed by *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis*. Regarding the atopy patch tests, the mite that most frequently induced a positive reaction was *Dermatophagoides farinae* (78.4%), followed by *Dermatophagoides pteronyssinus* (77%) and *Blomia tropicalis* (52.7%). A comparison between the skin prick and atopy patch tests revealed that 53 patients (71.6%) were positive on both tests, and 30 (56.6%) patients were positive for the same mite. We found six patients (8%) who had a positive clinical history of allergy and only exhibited positivity on the atopy patch test. These results suggest that the mite atopy patch test is relevant and should be considered as an additional test for patients with clinical histories of allergic respiratory disease who have negative prick test results.

Key words: Skin Prick test. Atopy Patch test. *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Dermatophagoides farinae*. *Blomia tropicalis*. Atopic dermatitis.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 - Porcentagem de positividade e negatividade no teste cutâneo de leitura imediata | 28 |
| FIGURA 2 - Porcentagem de positividade no teste cutâneo de leitura imediata para cada ácaro testado..... | 28 |
| FIGURA 3 – Porcentagem de positividade no teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia..... | 29 |
| FIGURA 4 – Positividade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia de acordo com ao grau de reação..... | 29 |
| FIGURA 5 - Porcentagem de positividade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para cada ácaro testado..... | 30 |
| FIGURA 6 – Correlação de positivities entre teste cutâneo de leitura imediata e teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia..... | 30 |
| FIGURA 7 – Porcentagem de pacientes positivos apenas no teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia..... | 31 |
| FIGURA 8- Teste de Kappa, especificidade e sensibilidade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> para grupo I..... | 31 |
| FIGURA 9- Teste de Kappa, especificidade e sensibilidade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para <i>Dermatophagoides farinae</i> para grupo I..... | 31 |
| FIGURA 10- Teste de Kappa, especificidade e sensibilidade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para <i>Blomia tropicalis</i> para grupo I..... | 32 |
| FIGURA 11- Teste de Kappa, especificidade e sensibilidade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> para grupo II..... | 32 |
| FIGURA 12- Teste de Kappa, especificidade e sensibilidade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para <i>Dermatophagoides farinae</i> para grupo II..... | 32 |
| FIGURA 13- Teste de Kappa, especificidade e sensibilidade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para <i>Blomia tropicalis</i> para grupo II..... | 32 |

LISTA DE TABELA

| | |
|--|----|
| TABELA 1 Análise de pacientes de acordo com sexo e grupos estudados..... | 27 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TCLI - Teste cutâneo de leitura imediata (*prick test*)

TCCALT - Teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia

DCA - Dermatite de contato alérgica

DA - Dermatite atópica

Dp - *Dermatophagoides pteronyssinus*

Df - *Dermatophagoides farinae*

Bt - *Blomia tropicalis*

ETFAD - European Task Force on Atopic Dermatitis

gm - Gramas

µl - Microlitros

PNU - Unidade de Nitrogênio Proteico

RAST - Radioallergosorbent

IR - Índice de Reatividade

MI - Mililitros

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 6 |
| 3 HIPÓTESE | 18 |
| 4 OBJETIVOS | 19 |
| 4.1 Objetivo Geral | 19 |
| 4.2 Objetivos Específicos | 19 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS | 20 |
| 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO APRESENTADOS NO ARTIGO | 22 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 42 |
| REFERÊNCIAS | 43 |
| ANEXOS | 47 |

1 INTRODUÇÃO

A atopia é uma predisposição genética que leva o indivíduo a ter uma propensão a sofrer de uma ou mais doenças atópicas, tais como asma alérgica, rinoconjuntivite alérgica e/ou dermatite atópica (DA). A atopia foi descrita pela primeira vez por Coca (1923), para descrever uma tendência familiar para produzir anticorpos da classe IgE contra alérgenos ambientais, geralmente proteínas.

A DA é uma das primeiras manifestações alérgicas, aparecendo nos primeiros seis meses de vida, e precede o desenvolvimento das outras doenças alérgicas como rinite alérgica e/ou asma, sugerindo que as manifestações cutâneas sejam a porta de entrada para o desenvolvimento subsequente das doenças alérgicas (Spergel e Paller, 2003). Esse fenômeno é denominado como marcha atópica. A melhor evidência de que a sensibilização epicutânea pode levar à sensibilização de vias aéreas vem de estudos experimentais em modelos murinos.

Spergel et al. (1998), utilizaram a técnica de aplicação epicutânea de ovoalbumina sob oclusão em pele escarificada (técnica de escarificação utilizando fita adesiva) para induzir dermatite em ratos e amplificar a produção de IgE total e específica. O animal sensibilizado por via epicutânea foi, subsequentemente, provocado com uma exposição única à ovoalbumina inalada, analisando-se o lavado broncoalveolar (LBA) após 24 horas. O rato sensibilizado à ovoalbumina apresentou um aumento significativo no número de eosinófilos no LBA, em comparação com o animal controle não sensibilizado, demonstrando a presença de processo inflamatório em vias aéreas inferiores. Ainda no mesmo estudo, para determinar se a sensibilização epicutânea poderia induzir o desenvolvimento de hiperreatividade em vias aéreas, os autores realizaram prova de provocação com metacolina, 24 horas após a inalação da ovoalbumina. Os ratos sensibilizados à ovoalbumina demonstraram uma sensibilidade dez vezes maior à metacolina do que os ratos do grupo controle.

Os mecanismos moleculares de sensibilização epicutânea podem ser explicados quando a pele intacta é exposta a uma aplicação tópica única de antígenos de ácaros da poeira domiciliar, observa-se um aumento na expressão de citocinas tanto de padrão Th1 (IL-2 e INF- γ) como Th2 (IL-4) nos linfonodos regionais. Entretanto, na pele escoriada, onde há ruptura da barreira cutânea, a sensibilização com antígenos de ácaros diminui a expressão de citocinas padrão Th1, ao mesmo tempo em que aumenta a expressão de IL-4 e a produção de IgE. Isto também ocorre com relação à infiltração eosinofílica cutânea (Beck; Leung, 2000). Esses achados sugerem que a penetração de antígenos ambientais através de uma barreira cutânea não íntegra está fortemente associada com a indução de respostas imunes padrão

Th2, como visto na DA. Logo, o primeiro passo na marcha atópica parece ser a sensibilização epicutânea, gerando na pele um microambiente com predomínio de citocinas perfil Th2 (IL-4, 5, 10 e 13).

Hoje, sabe-se que os queratinócitos não atuam apenas como uma barreira física, mas participam ativamente na gênese do processo inflamatório, através da secreção de citocinas (GM-CSF, TNF α e IL-1 β) e quimiocinas (RANTES, IL-8). A linfopoetina estromal tímica liberada pelos queratinócitos tem um importante papel na migração das células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans) para os linfonodos, amplificando a resposta inflamatória e o direcionamento dos linfócitos T para um perfil Th2. Vale ressaltar que as células apresentadoras de antígeno que possuem em sua superfície o receptor de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI) desempenham um papel central na estimulação da resposta Th2 e na promoção da marcha atópica (Boguniewicz, 2005).

A quebra na barreira epitelial facilita a penetração antigênica. Ao chegar à epiderme, este antígeno é capturado pelas células apresentadoras de antígeno via Fc ϵ RI, sendo então processado e apresentado ao linfócito T. As células de Langerhans podem apresentar o antígeno para linfócitos Th2 presentes na derme (atuação local) ou migrar para os linfonodos satélites e apresentá-lo a linfócitos não comprometidos (Th0). Após o contato com o antígeno, o linfócito Th0 passa a expressar em sua superfície o antígeno linfocitário cutâneo (ALC), sendo então, capaz de migrar seletivamente para a pele onde, em um segundo contato com o antígeno, passará a sintetizar citocinas de padrão Th2 (Kupper, 1999).

Entretanto, alguns destes linfócitos Th2 de memória podem não migrar para a pele, mas cair na corrente sanguínea via ducto torácico, localizando-se nos mais diversos tecidos, inclusive nas mucosas nasal e brônquica. Nos pacientes com DA, este direcionamento para outros tecidos é facilitado pela manutenção de um perfil Th2 a nível sistêmico, através do predomínio no sangue periférico de células padrão Th2, e do aumento da expressão de IL-13. Em um segundo contato com o antígeno, desta vez por via inalatória, o paciente pode apresentar sintomas de rinite e/ou asma, pois as células apresentadoras de antígenos presentes na mucosa respiratória podem interagir com os linfócitos previamente sensibilizados por via epicutânea, levando à sua ativação e liberação de citocinas, com consequente recrutamento e ativação de eosinófilos, produção de IgE, degranulação mastocitária, ativação de células epiteliais, secreção de muco e proliferação da musculatura lisa brônquica (Coca, 1923). Sendo assim demonstrado, que a sensibilização epicutânea pode levar a efeitos sistêmicos.

O teste de contato é um método diagnóstico utilizado classicamente para determinar a causa etiológica de uma reação alérgica cutânea, principalmente em indivíduos com suspeita de dermatite de contato. Adams (1981), um dermatologista alemão, foi o primeiro a

reportar esse teste. Neste tipo de teste, o alérgeno causa inflamação na derme por contato direto na pele, e são usadas baterias já padronizadas. A mais utilizada contém 30 substâncias (bateria padrão) que são responsáveis por 80% das dermatites de contato alérgicas (DCA).

Atualmente, existem várias baterias de contato, como as de cosmético, de corticoides, de alimentos, regional América, e série capilar e de unha, com o objetivo de ampliar o diagnóstico dos pacientes com DCA, quando o diagnóstico não se realiza com a bateria padrão e a história e o exame físico são muito sugestivos. A reação ocorre após 48 a 96 horas, com leituras nesses períodos. Este teste valoriza uma reação tardia de hipersensibilidade tipo IV, mediada por células. A interpretação deste é realizada, segundo grupo internacional de dermatites de contato, da seguinte maneira: (-) negativo, (?) reação duvidosa – em caso de eritema leve, mal definido, (+) reação fraca – eritema mais edema, infiltração e raras vesículas, (++) reação positivo forte – eritema, infiltração, pápulas, vesículas isoladas, (+++) reação positivo muito forte – eritema, infiltração, pápulas, vesículas agrupadas com bolhas, RI - Reação irritativa.

O primeiro uso do teste contato com extratos de aeroalérgenos foi realizado por Rostenberg e Sultzberger (1937), mas só em 1982, os autores Mitchell et al. (1982), surgem com as primeiras descrições do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia (TCCALT) como uma reação cutânea a aeroalérgenos induzida em pele íntegra.

O primeiro estudo lidando com alimentos foi realizado por Ring et al. (1989), com a finalidade de demonstrar o envolvimento do mecanismo mediado por células T em pacientes com dermatite atópica.

O *European Task Force on atopic dermatitis* (ETFAD) desenvolveu uma padronização para a técnica de TCCALT (Darsow; Wollenber; Simon, 2010). Esta deve ser realizada com preparação de alérgeno purificado em petrolatum, aplicada em Finn chambers de 12 mm de diâmetro em fita adesiva, em pele não irritada, e não esfoliada, na parte superior das costas. Uma proposta de padronização de leitura foi realizada, sendo estas após 48 e 72 horas, mas as concentrações dos materiais ainda não foram padronizadas.

Vários trabalhos (Van Voorst Vader, P et al.,1991, Darsow, U et al.,1995, Guler et al. 2006, Fuiano, N, 2010 e 2015,) foram realizados com o objetivo de se encontrar uma concentração adequada, e tentando padronizar essa técnica utilizando aeroalérgenos como: os ácaros da poeira domiciliar, o *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e o *Dermatophagoides farinae* (Df), pelos de gato e pólenes de gramíneas, que são alérgenos mais comuns em países da Europa.

Darsow; Vieluf; Ring (1995), usaram concentrações de 1000 PNU/gm e 10000 PNU/gm de Dp, pelo de gato e pólenes de gramíneas em seu trabalho. Resultados mais

relevantes foram obtidos para Dp em petrolatum na concentração de 7000 PNU/gm em um outro trabalho também realizado por Darsow; Vieluf; Ring (1999).

Novas concentrações do TCCALT foram testadas por Guler et al. (2006), utilizando 200 IR/ml de Dp. Fuiano et al. (2010) utilizou uma concentração de 20% de corpo inerte de ácaro purificado (Dp e Df 1:1) em vaselina a 20% e óleo mineral como excipientes. Fuiano et al. (2015), padronizou a concentração de ácaros (*Dermatophagoides*) utilizados nesses testes, em 0,085 gramas $\pm 10\%$, e realizaram-se dois trabalhos com um grande número de pacientes (456 e 521 pacientes). Esta foi a concentração que foi reproduzida no presente trabalho.

Trabalhos realizados

| | |
|-------------|--|
| 1991 | 1 x <i>prick test</i> a 1000 x <i>prick test</i> |
| 1995 | 1000 e 10000PNU/gr (Dp) |
| 1999 | 7000 PNU/gr (Dp) |
| 2006 | 200 IR/ml (Dp) |
| 2008 | 20% corpo inerte de ácaro (1:1 Dp e Df) |
| 2013 | 1:10 Dp, 1:10 Df e 1:10 Bt |
| 2015 | 0,085% $\pm 10\%$ (Dp eDf) |

Os ácaros da poeira domiciliar são a maior causa de doenças alérgicas no mundo (Mills e Chapman, 1987). Os principais ácaros responsáveis são: *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* que produzem alérgenos eficientes que são capazes de induzir sensibilização e doença alérgica (Zock et al., 2006).

As manifestações alérgicas incluem dermatite atópica (Tupker; Monky; Coenraads, 1998), particularmente frequente em crianças, rinite e asma (Gaffin; Phipatanakul (2009); Peroni (2003)) e, muito raramente, anafilaxia (Edson; Hage-Hamsten, 2003).

Ácaros do gênero *Blomia*, incluindo *Blomia tropicalis* (Bt), são agentes importantes que causam reações IgE mediadas em pacientes asmáticos em regiões tropicais e subtropicais do mundo (Arruda; Chapman (1992); Arruda et al. (1991)). A exposição ao ácaro do gênero *Blomia tropicalis* tem sido documentado nas casas no Brasil, e o alérgeno foi denominado Blo t 5. Esses três ácaros são, atualmente, a principal causa de doenças alérgicas no Brasil e se realiza o *prick test* com estes, na prática diária.

Portanto, para realização diagnóstica das doenças alérgicas, além de uma história clínica positiva, utiliza-se o *prick test* e a dosagem de IgE sérica específica, que indica sensibilização em doenças de hipersensibilidade imediata do tipo I. O TCCALT foi introduzido

como uma forma diagnóstica, visualizando sensibilização em doenças de hipersensibilidade do tipo IV, reação tardia, mediada por células T, em pacientes com dermatite de contato e atópica (Martinez, 2014). Mas este se mostrou positivo também em pacientes com doenças respiratórias, mostrando que as vias de sensibilização aos aeroalérgenos são a inalatória e a cutânea (Guler (2006); Fuiano; Incorvaia, (2003); Wistokat-Wulfing et al. (1999); Fuiano et al. (2008); Reijssen et al. (1992)).

A diversidade de estudos de técnicas, de concentrações de extratos e métodos distintos, dificulta a utilização do TCCALT como ferramenta diagnóstica rotineira. Deste modo, estudos bem elaborados e padronização são necessários. Pesquisas nas fontes SciELO, PubMed e LILACS identificam apenas dois trabalhos brasileiros que foram realizados com os três ácaros mais incidentes em no Brasil: Dp, Df e Bt.

Os dois trabalhos utilizaram metodologias distintas, não seguindo a padronização proposta pelo ETFAD, de realizar o TCCALT em pele íntegra e com Finn Chambers de 12 mm, sendo difícil também a quantificação da concentração dos ácaros, uma vez que estes não estão explícitos em gramas.

Nas últimas duas décadas, tem se encontrado uma positividade no TCCALT também em pacientes com problemas alérgicos respiratórios como rinite e/ou asma, que apresentam negatividade em testes diagnósticos como o teste cutâneo de leitura imediata (*prick test*) e a dosagem de IgE específica *in vitro*, podendo ser este, uma ferramenta importante para a complementação diagnóstica (Fuiano et al., 2015).

No presente estudo, avalia-se a utilização do TCCALT em amostras de pacientes brasileiros, com doenças respiratórias como rinite alérgica e/ou asma com ou sem DA, utilizando as concentrações e métodos semelhantes aos trabalhos europeus com Dp e Df, e usando Bt, que é um ácaro incidente em países de clima tropical.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os primeiros artigos sobre TCCALT com aeroalérgenos foram publicados por Mitchell et al. (1982). Uma série de métodos, com objetivo da penetração cutânea do alérgeno, tentando mimetizar a pele do paciente com DA, foi realizada como: abrasão da pele, uso de fitas adesivas e aplicação de lauril-sulfato de sódio. Este trabalho inicial foi realizado em 17 pacientes com DA severa, mas que estavam em remissão, 10 voluntários não alérgicos, com *prick test* negativo, e 6 voluntários que apresentavam rinite ou asma, sem DA, com *prick test* positivo. Para o TCCALT, foi utilizado extrato da poeira de casa dialisado com solução salina. Após escarificação, os alérgenos, entre eles, ácaro da poeira domiciliar, pelos de gato e de cobaias e gramíneas, foram deixados por 48 horas na pele, em uma gaze e ocluídos com uma fita hipoalergênica. As amostras de poeira foram coletadas do chão da casa dos próprios pacientes. Após 48 horas, uma biópsia foi realizada. Uma dosagem de IgE sérica total, além de dosagem de IgE e IgG ao antígeno P1 (antígeno de ácaro purificado) foi realizada em todos os pacientes. Histologicamente, os TCCALT positivos induziram um infiltrado inflamatório na derme, de moderado a severo, contrastando com a pequena quantidade de células vistas nos pacientes submetidos a apenas solução salina e nos voluntários do grupo de controle. As lesões positivas demonstraram células eosinófilicas como células predominantes, além de células mononucleares e neutrofílicas. A patogênese da DA é multifatorial, alérgenos inalatórios são causas importantes, há uma natureza de resposta tardia, por isso o TCCALT deve ser realizado.

Darsow et al. (1995), realizaram um trabalho com o objetivo de padronizar o TCCALT, com diferentes veículos, e concentrações de alérgenos. Foram realizados os TCCALT para aeroalérgenos comparado com o *prick test* em 36 pacientes, utilizando Dp, pelo de gato e pólenes de gramíneas. As leituras deste TCCALT, não diferiram das realizadas no teste de contato convencional de + a +++.

LEITURA DO TESTE DE CONTATO

As leituras foram realizadas de acordo com Academia Americana de Dermatologia:

| | |
|-----|-------------------|
| ? | Reações duvidosas |
| + | Reações leves |
| ++ | Reações moderadas |
| +++ | Reações fortes |



Foram realizadas duas leituras, 48 e 72 horas após o teste, e usadas concentrações de 1000 unidades de nitrogênio protéico (PNU)/gm e 10000 PNU/gm em dois diferentes veículos, petrolatum e hidrogel metilcelulose. Câmaras de Finn chamber de 12mm de diâmetro foram utilizadas e colocadas em pele íntegra, na região dorsal do paciente. O TCCALT para aeroalérgenos mostrou um tempo de reação diferente do teste de contato convencional. O pico de severidade das lesões foi alcançado em 48 horas. Após este período, as reações não mostraram nem aumento e nem declínio, indicando que uma leitura de 48 horas seria suficiente. O tipo de veículo utilizado (petrolatum ou hidrogel) não influenciou os resultados. As concentrações de 10000 PNU/gm e Dp tiveram os melhores resultados. Finalizando, este trabalho mostrou que aeroalérgenos são capazes de levar a uma resposta eczematosa na pele em pacientes com DA, e que não é necessário nenhuma abrasão na pele para que se consigam esses resultados. Não é necessário uma IgE sérica alta para uma positividade no TCCALT e, células de Langerhans carregam receptores de IgE de diferentes classes, que podem levar a lesões eczematosas, como as que são observadas nesses testes. O TCCALT é um teste que fornece informações adicionais e deve ser considerado, além do *prick test* e a IgE sérica específica. Este trabalho é um “start up” para uma padronização e esclarecimento de técnicas que serão realizadas em trabalhos posteriores.

Outro trabalho muito interessante, multicêntrico, duplo cego, randomizado foi realizado na Alemanha por Darsow et al. (1999), com os objetivos de definir as concentrações do TCCALT, ver a segurança do procedimento e correlacionar com os testes clássicos de IgE em pacientes com DA. Esse foi realizado com concentração de 3000, 5000, 7000 e 10000 PNU/gm de ácaros. O ácaro testado foi o *Dermatophagoides pteronyssinus*, além de pelo de gato e pólenes de gramíneas, em petrolatum. Realizada leitura após 48 horas, por um investigador às cegas, usando Finn Chamber de 12mm. A dose ideal para ácaros nesse trabalho foi de 7000 PNU/gm. Para o Dp, 17,6 % tinham *prick test* negativo com positividade no TCCALT, e 21% tinham IgE específica (radioalergosorbent - RAST) negativa, mas com TCCALT positivo. Nenhum efeito colateral grave foi observado, 7,9% apresentaram reações locais (eczema local, urticária de contato, irritação do adesivo), e apenas 2 pacientes apresentaram reação sistêmica (asma - 2 em 253). A especificidade do TCCALT foi maior do que a observada no *prick test* e no RAST, mas a sensibilidade foi baixa. Esse estudo foi importante, pois foi o primeiro estudo duplo cego, controlado. As leituras com 48 e 72 horas mostraram resultados semelhantes. O TCCALT não é proposto como um teste de screening para pacientes com dermatite atópica, mas deve ser considerado como teste adicional na investigação dos pacientes que apresentam DA e que melhoram com o controle ambiental.

Quase todos os trabalhos descritos até o momento tiveram foco em pacientes com DA e o uso do TCCALT como método diagnóstico adicional.

Guler et al., (2006), realizaram um trabalho investigando o uso do TCCALT para Dp em crianças com doenças respiratórias como rinite alérgica e asma, e compararam com *prick test* e dosagem de IgE específica. O TCCALT foi realizado na concentração de 200 de índice de reatividade (IR)/ml desse ácaro, em petrolatum, usando Finn Chamber montada em um fita, com leitura em 72 horas. Dos 63 pacientes testados, 16 (25%) mostraram positividade no TCCALT, 10 (30%) desses tinham asma e 6 (20%) tinham rinite. Os aeroalérgenos levaram a uma reação eczematosa na pele após aplicação. A positividade do TCCALT foi de + (uma cruz em três +/-+++), com exceção de um paciente asmático que foi de ++, sugerindo que o envolvimento de reações de hipersensibilidade tardia em pacientes com alergias respiratórias seja menos importante do que o que se observa na DA. Um quarto dos pacientes, que apresentavam positividade no *prick test* e elevados níveis de IgE específicas para Dp, também apresentaram positividade ao TCCALT, sem correlação com o diâmetro da pápula no *prick test*.

Benhamou et al. (2009), utilizaram um TCCALT já comercializado (HDM-Diallertest®, Paris, França), que continha 300 µg ± 30µg de Dp e Df, e investigou sua reprodutibilidade e segurança, correlacionando com a dosagem de IgE específica e *prick test* também para o Dp e Df, em pacientes com DA isolada ou combinada com manifestações digestivas ou pulmonares e grupo controle sem DA. Esse trabalho já usa os dois ácaros que são os mais comuns de desenvolverem as doenças alérgicas. Os três métodos apresentaram um nível de acurácia comparável para diagnóstico das sensibilizações aos ácaros da poeira domiciliar, devendo o HDM-Diallertest® também ser considerado como uma ferramenta na detecção dessas doenças.

Cinco trabalhos foram realizados por um grupo de autores italianos (Fuiano e colaboradores), com uso de TCCALT com aeroalérgenos: O primeiro deles, realizado por Fuiano et al. (2008), avaliou 297 crianças, que foram divididas em quatro grupos: pacientes com DA, pacientes com DA e doenças respiratórias, pacientes com passado de DA e com sintomas respiratórios, total de 248, e um grupo controle com 49 pacientes apenas com doenças respiratórias. Todos os pacientes foram submetidos ao *prick test*. O TCCALT foi composto por corpo de ácaro inerte purificado a 20% (Dp e Df 1:1) em vaselina 20% e óleo mineral usado como excipiente, colocado na região dorsal íntegra, com Finn chambers de 8 mm de alumínio e leitura realizada em 48 horas. A positividade do TCCALT foi significativamente maior em pacientes com DA ou com passado de DA, com ou sem doenças respiratórias associadas. Esse dado sugere que o mecanismo da resposta cutânea do TCCALT esteja relacionado com a patogênese da DA. Sabe-se, até então, que a disfunção da barreira cutânea, a hiper-reatividade, e a exposição a estímulos imunológicos, como alérgenos e micróbios, têm papel principal como fator patobiológico da DA. Essa interação,

em que células dendríticas parecem ter um papel fundamental, leva a uma resposta de célula T na pele: inicialmente, do tipo Th2 local, mas, mais tarde, do tipo Th1 junto com uma resposta Th2 sistêmica, induzindo a síntese de IgE e o envolvimento de eosinófilos. A importância da resposta sistêmica é mais evidente pela própria história natural da doença atópica, caracterizada pela marcha atópica, onde a DA pode ser a primeira manifestação, evoluindo para manifestações respiratórias mais tarde. Apesar da importância do TCCALT na DA, evidenciou-se positividade também em pacientes somente com doenças respiratórias (12%). Esse trabalho mostrou, ainda, que o TCCALT (80,8%) foi mais positivo do que o *prick test* (7,2%) em crianças abaixo de 53 meses. No estudo, ficou evidente que a DA tem dois diferentes padrões de resposta alérgica, uma IgE mediada (avaliada pela positividade no *prick test*), e uma mediada por célula (avaliada pelo TCCALT). Supõe-se que a sensibilização aos ácaros pode ser por via cutânea, levando à migração das células T para as vias aéreas, causando doença respiratória.

O trabalho realizado por Fuiano et al. (2010), avaliou 465 crianças e as dividiu em 4 grupos, como no trabalho anterior: 40 pacientes no grupo A que só apresentavam DA, 156 no grupo B com DA e sintomas respiratórios, 203 pacientes no grupo C com passado de DA mas com sintomas respiratórios, e 66 pacientes no grupo D com apenas sintomas respiratórios. Os resultados encontrados foram similares ao do trabalho anterior, onde houve uma positividade maior do TCCALT nos pacientes dos grupos com DA ou passado de DA, em comparação com o grupo com apenas sintomas respiratórios. A metodologia usada, e o material foram os mesmos. Como mencionado, anteriormente, sobre a disfunção da barreira cutânea na gênese da DA, surge, nesta época, a filagrina. Uma perda da função do gene das filagrinas predispõe à DA, e este gene específico está relacionado à sensibilização aos alérgenos, a um fenótipo mais severo de DA e à asma. Esse mecanismo pode explicar experimentos anteriores, em que uma sensibilização epicutânea levava à dermatite localizada e hiperresponsividade brônquica. Concluindo, do ponto de vista clínico, o melhor meio diagnóstico para investigar a DA, parece ser o TCCALT, que revela uma reação de resposta imune, alérgeno-específica mediada por linfócito T do que somente usar os diagnósticos comumente realizados como o *prick test* e a dosagem de IgE específica.

Já o trabalho de Fuiano e Incorvaia (2011), consiste em uma revisão que demonstra como o TCCALT também pode ser útil em pacientes com somente problemas respiratórios, tais como a rinite alérgica e a asma, e apresenta quais mecanismos poderiam explicar esses achados. Avaliar pacientes com DA somente com *prick test* e IgE específica não cobre todos os mecanismos que essa complexa doença tem. Com o TCCALT podemos observar essa reação tardia promovida pelo linfócito T.

Em um estudo multicêntrico europeu realizado por Darsow et al. (2007), com 314 pacientes, as reações do TCCALT foram de 39% para ácaros, e 7% dos pacientes apresentavam positividade somente para TCCALT, com *prick test* e IgE sérica específica negativas.

No trabalho de Guler et al. (2006), uma positividade do TCCALT em pacientes somente com problemas respiratórios, com *prick test* e IgE específicas também positivos, foi observado em 25% dos pacientes. As diferenças significativas de respostas do TCCALT em pacientes com expressões clínicas diversas sugerem um mecanismo imunológico distinto, de acordo com as várias manifestações de hipersensibilidade aos ácaros da poeira domiciliar. Em pacientes com história negativa de DA, a sensibilização ocorre por via respiratória e leva ao desenvolvimento de um padrão Th2 de resposta com produção de IgE específica e a consequente positividade no *prick test* e IgE específica in vitro. Em contraste, quando a sensibilização se faz por via cutânea, como o ocorrido em exposição a concentrações do alérgeno de ácaro (Derp1), há uma positividade no TCCALT e negatividade no *prick test* e IgE específica in vitro.

O novo trabalho de Fuiano et al. (2015), avaliou a prevalência da positividade do TCCALT numa população pediátrica não selecionada, uma vez que os trabalhos foram sempre realizados em pacientes alérgicos. Sabe-se, que a prevalência de positividade do TCCALT para alérgenos de inalantes varia em torno máximo de 39% para ácaros da poeira domiciliar, e positividade apenas no TCCALT para 17% dos pacientes, com TCLI e IgE específica negativa (Darsow et al., 2004). Esse trabalho foi realizado em 459 crianças, com média de idade de 11 anos, numa cidade rural, no sul da Itália. Um questionário, preenchido pelos pais, foi aplicado para saber se as crianças tinham DA, rinite alérgica ou asma. Em cada um, o *prick test* e o TCCALT, foram realizados usando pólenes, ácaros, pelo de gato e *Alternaria tenuis*. Foram usados Finn chambers de 8 mm, de alumínio, leitura realizada em 48 horas. No TCCALT para ácaros (*Dermatophagoides*), foi utilizada na concentração de 0,085 gramas $\pm 10\%$. Dos 456 questionários que foram devolvidos, 279 (61,2%) apresentavam história negativa para doenças alérgicas e 177 (38,8%) história positiva. Desses, 66 tinham história positiva para DA, 109 para rinite e 66 para asma. Dos 279 pacientes com história negativa, 29 (10,4%) tiveram *prick test* positivo e 26 (9,3%) tiveram TCCALT positivo. Dos 177 pacientes com história positiva, 49 (27,7%) tiveram *prick test* positivo, e 31 (17,5%) TCCALT positivo. No total de 456 pacientes estudados, 78 (17,1%) tiveram *prick test* positivo, e 57 (12,5%) tiveram TCCALT positivo. Em particular, 61 pacientes (13,4%) obtiveram positividade apenas ao *prick test*, e 40 (8,8%) apenas ao TCCALT. O alérgeno mais positivo foi o ácaro da poeira domiciliar, com 41 resultados positivos para *prick test*, e 55 para TCCALT. Esse trabalho foi importante, pois padroniza a concentração de ácaros do TCCALT, sendo

esta a concentração utilizada no presente estudo. Não houve seleção de população, mostrando que o TCCALT é um exame importante, pois sua positividade foi observada em pacientes com registros de histórias alérgicas ou não. Portanto, este teste deve ser incluído como parte diagnóstica da rotina alérgica, uma vez que pode ser o único teste positivo, mesmo sendo realizado em pacientes apenas com sintomas respiratórios.

O último trabalho de Fuiano et al. (2015), foi realizado em 521 crianças de 0,5 a 18 anos de idade, numa cidade Italiana. Ele compara os três métodos (*prick test*, TCCALT e dosagem de IgE específica), voltando a dividir os grupos em: pacientes com DA (47), pacientes com DA e sintomas respiratórios (72), pacientes com passado de DA e sintomas respiratórios (69), pacientes somente com doenças respiratórias (280) e 53 pacientes saudáveis no grupo controle. Esses dois últimos trabalhos de Fuiano utilizaram as mesmas concentrações de ácaros (0,085 gramas \pm 10%) no TCCALT, e tem uma amostra de pacientes considerável, chegando a quase 1000 pacientes testados.

Embora o TCCALT tenha sido introduzido na década de 80, ele teve sua utilização limitada até recentemente, quando saíram vários estudos relevando sua capacidade de detectar alergia em pacientes com DA e com doenças respiratórias, rinite alérgica e asma, com resultados negativos no *prick test* e dosagem de IgE específica. Se este teste não for realizado, esses pacientes serão classificados como não atópicos e isso prejudicará na condução de sua terapêutica. Incluiu-se o grupo controle, para calcular a especificidade, e o valor preditivo positivo e o negativo para o TCCALT. Quanto à especificidade, o valor preditivo positivo do TCCALT foram maiores que 90% e melhor do que o *prick test* e dosagem de IgE específica. No entanto, o valor preditivo negativo foi insatisfatório em todos os casos. Todos os dados desse estudo confirmam a importância deste método, particularmente, em pacientes com DA atual ou no passado, e mostra que os ácaros da poeira domiciliar são a maior causa de DA na infância. O TCCALT mostrou uma positividade em todos os grupos enquanto o *prick test* e IgE específica ficaram mais positivos, nas crianças acima de 6 anos de idade, o que sugere que esses testes ficam mais positivos, com o decorrer da idade. Os especialistas em alergia devem considerar o TCCALT, particularmente, quando avaliarem pacientes com rinite alérgica e asma que tiveram DA no passado, e o *prick test* e a dosagem de IgE específica forem negativa.

Um trabalho de revisão, realizado por Lipozencic e Wolf (2010), autores da Croácia e Israel, no Medline, no período de 1998 a 2008, buscou avaliar a validade do diagnóstico do TCCALT e *prick test* na DA. O *prick test* foi realizado para investigação etiológica da DA, assim como na rinite e asma. Muitos alérgenos, como alimentos, fungos, medicamentos e pólenes, podem levar a reações cutâneas após a aplicação destes de forma epicutânea. Como não há padrão ouro de provocação para aeroalérgeno na DA, o TCCALT é usado como método

diagnóstico, presumindo que ele refleta a reações clínicas de fase tardia. Os autores concluem que o TCCALT pode ser usado em crianças com reações gastrointestinais a alimentos, assim como na DA. Após padronização, o TCCALT pode ser um teste a ser usado na prática clínica, associado ao *prick test* e à dosagem de IgE específica, ajudando a avaliar a relevância clínica de sensibilizações IgE mediadas para lesões eczematosas.

Um trabalho de revisão, realizado por Toncic; Lipozencic (2010), também da Croácia, estuda qual é a real significância do TCCALT. Considerando somente a alergia a aeroalérgenos, em geral, a positividade a alimentos e aeroalérgenos, é menor em pacientes mais velhos. Isto pode ser explicado, pois a pele da criança é mais fina e mais fácil de penetração e de gerar reações. A prevalência de reações a inalantes é mais comum acima de 3 anos de idade, com diminuição das alergias alimentares, especialmente à leite de vaca e ao desenvolvimento de alergias a múltiplos inalantes. 15 a 70% dos pacientes com DA têm positividade no TCCALT, que pode ser útil no diagnóstico, em caso de suspeição de alergia a aeroalérgenos. Os ácaros da poeira domiciliar são os mais positivos. De acordo com os autores, uma concentração ideal do TCCALT para ácaros foi de 7000 PNU/g e este é mais específico (69 a 92% dependendo do alérgeno), comparado com o *prick test* (44% a 53%) e dosagem de IgE específica (42% a 64%). Um dos mais importantes aeroalérgenos é o ácaro da poeira domiciliar, sendo o Dp e o Df, os mais importantes patógenos da Europa Central. Seus alérgenos provêm de seus excrementos, (Derp1 e Derf1) e de seu corpo (Derp2, Derf2). Há uma correlação entre a concentração destes nos colchões e no chão do quarto, com a severidade dos sintomas. Uma pessoa descama 0,5 a 1 grama de pele durante uma semana, o que é suficiente para alimentar milhares de ácaros por alguns meses. O controle ambiental leva, na maioria das vezes, à melhora dos sintomas. Embora uma positividade do TCCALT em pacientes somente com sintomas respiratórios possa ocorrer, este é menor do que observado em pacientes com DA.

Deleuran et al. (1998), mostraram que há mais uma reação irritativa ao Derp1 e Derp2 quando os testes são realizados com extratos. O TCCALT é um teste de contato usando alérgenos que levariam a reações do tipo I, reações IgE mediadas e seus resultados têm sido úteis como ferramenta diagnóstica em doenças como na DA e em doenças respiratórias. Uma padronização foi proposta pelo “European Task Force on Atopic Dermatitis” e consiste em usar preparados de alérgenos purificados em petrolatum, aplicados com Finn chamber de 12mm de diâmetro montados numa fita adesiva e colados numa parte dorsal superior, em pele íntegra.

Dois trabalhos brasileiros foram realizados com TCCALT e os três tipos de ácaros mais comuns no Brasil: o *Dermatophagoides pteronyssinus*, o *Dermatophagoides farinae* e a

Blomia tropicalis. O primeiro deles foi realizado em São Paulo, e o outro no Rio de Janeiro, caracterizando o TCCALT como uma ferramenta diagnóstica promissora.

No primeiro trabalho, feito por Rodrigues et al. (2011), foram selecionados 95 doentes com idade acima de 1 ano, e aplicados um questionário para caracterização da doença além de exame físico. Foram divididos em: 50 portadores de DA, com ou sem alergia respiratória (rinite e/ou asma) e 45 com diagnóstico de rinite alérgica sem DA. O TCCALT foi realizado com extrato padronizado de teste cutâneo de leitura imediata para Dp, Df e Bt, diluídos a 30%, utilizando-se vaselina sólida como veículo. Estes foram preparados e cedidos pelo laboratório FDA ALLERGENIC. Os testes foram aplicados em câmaras de alumínio de 8 mm na parte superior da região dorsal dos pacientes, previamente limpa com éter. Imediatamente antes do teste, fez-se abrasão com fita de micropore dez vezes no mesmo local, com a finalidade de facilitar a absorção dos antígenos, conforme descrito em outros estudos. No grupo da DA, 17 (34%) dos 50 pacientes apresentaram pelo menos um TCCALT positivo, enquanto naqueles com rinite alérgica, houve 6 (13,3%) dos 45 doentes com positividade a pelo menos um agente. A DA pode preceder a alergia respiratória, o que é chamado de marcha atópica. Alguns estudos tentam demonstrar, que a sensibilização pode ter início na pele devido às alterações da função de barreira cutânea que facilitam a penetração destes alérgenos e o desencadeamento da resposta imune. A partir da diferenciação de linfócito T maduros em linfócito Th2, uma parte destes vai migrar pela circulação sanguínea para outros locais, como a mucosa nasal e pulmonar. Futuramente, o contato com o mesmo alérgeno poderá provocar reação sistêmica clinicamente demonstrada por quadros de asma, rinite e piora da DA. É sabido que a alergia não é o único fator etiológico da DA, assim como a hipersensibilidade não é o único fator que contribui para a positividade do TCA. Este teste poderá identificar a sensibilização aos ácaros da poeira doméstica, que têm a possibilidade de estimular a reação imunológica tardia, associada ao desencadeamento ou piora das lesões eczematosas na DA. Sustenta o conceito de que o IgE e os linfócitos T estão envolvidos na fisiopatologia desta doença, assim como o conceito de que a DA não é somente uma doença com disfunção de barreira cutânea e pele seca, mas também uma doença alérgica.

No segundo trabalho, produzido por Dortas Junior SD et al. (2013), foram avaliadas 72 crianças com idades entre 2 e 12 anos (média 6,6 anos). Destas, 32 apresentavam DA (grupo 1); 26 pacientes apresentavam diagnóstico clínico de rinite alérgica e/ou asma sem DA (grupo 2); e 14 eram crianças não atópicas, que constituíram o grupo controle (grupo 3). Foram realizados dosagem de IgE específico além de *prick test* e TCCALT em todos os pacientes. O TCCALT foi realizado com alérgenos de ácaros (*Dp*, *Df* e *Bt*) na concentração de 1:10 (FDA Allergenic, Rio de Janeiro, Brasil), com o veículo vaselina como controle negativo, usando câmaras de alumínio de 8 mm de diâmetro. Os testes foram realizados em duplicata e

aplicados em pele saudável do dorso. O primeiro adesivo (APT I) foi retirado após 24 horas, e o segundo (APT II) após 48 horas. Foram realizadas leituras do APT I após 24, 48 e 72 horas; e APT II após 48 e 72 horas. O TCCALT parece não ser específico para DA, pois, foi verificada positividade também em pacientes com outras enfermidades atópicas (rinite e/ou asma) (grupo 2), levando a especular, como relatado em outros trabalhos, que alto nível de IgE no soro não necessariamente leva ao TCCALT positivo, e vice-versa. Nesse trabalho, o TCCALT, quando comparado à dosagem de IgE sérica específica e ao *prick test*, mostrou-se como um teste altamente específico, porém de baixa sensibilidade. A sensibilidade aumentou nos testes de maior exposição e em leituras mais tardias (72 horas). A prevalência de positividade foi maior para *Dp* e *Bt* entre os pacientes atópicos, principalmente entre aqueles com DA. A melhor resposta foi ao *Dp*.

Vários trabalhos foram realizados no mundo, em 2013, testando o TCCALT e contando sua experiência. Além do que foi realizado no Brasil, acima comentado, foi descrito um na República Tcheca, um na Turquia e um na China.

O da República Tcheca foi realizado por Necas (2013) com 125 pacientes adultos com DA, utilizando o teste da Soluprick allergens do laboratório da ALK-Abelló. Foram feitas três leituras, 48, 72 e 96 horas, e seguidas as orientações do grupo da ETFAD. Dosagem de IgE específica também foi realizada em todos os pacientes, checando sensibilidade e especificidade desses testes. O TCCALT foi positivo em 28,8% dos pacientes. Foram testados vários alérgenos, entre eles pólenes, pelos de cão, gato e cavalo, fungos e dois ácaros: *Dp* e *Df*. O alérgeno mais positivo foi o *Dp* em 10,4% dos pacientes e, considerando os dois ácaros, a positividade subiu para 12,8% dos casos. Foi interessante o relato de que pacientes que viviam em zonas urbanas tiveram positividade de 30,1% para *Dp*, e os que viviam em zona rural, a positividade foi de 26,2% para pólenes de gramíneas. A sensibilidade do TCCALT, em relação à história, foi de 41,3% e especificidade em 77,4%, contra 80,1% de sensibilidade da IgE específica e especificidade de 30,9%. Este resultado mostra que o TCCALT é mais específico e menos sensível que a dosagem de IgE específica e deve ser realizado em pacientes com DA, aumentando a chance de identificação de aeroalérgenos que desencadeiam crises nesses pacientes. Essa identificação é importante para que medidas preventivas e tratamento adequado sejam realizados.

No trabalho da Turquia, realizado por Kutlu et al. (2013), o objetivo foi relacionar a reatividade do *prick test* e do TCCALT com a severidade da DA em crianças. Os testes foram aplicados em 45 crianças de 2 a 15 anos de idade. A severidade da DA foi medida pelo índice SCORAD. *Prick test* e dosagem de IgE específica também foram realizados nesses pacientes com vários aeroalérgenos: *Dp*, *Df*, pelo de cão e gato, pólenes de gramíneas, *Artemisia* e *Betula Alba*. Como visto em outros trabalhos, os aeroalérgenos mais positivos, tanto no *prick test*

quanto no TCCALT, foram os ácaros da poeira domiciliar. Os maiores índices de positividade no TCCALT tiveram um efeito direto na extensão das lesões da DA. A positividade no *prick test* teve associação direta com os sintomas subjetivos da DA, mostrando a importância clínica de ambos os testes para essa doença.

O trabalho Chinês feito por Zhao (2013), foi realizado em Benjing com 201 universitários, de 19 a 30 anos de idade, que foram recrutados via anúncio, de várias universidades dessa cidade. 147 voluntários não apresentavam doenças respiratórias (desses, um com DA) e 54 com rinite alérgica ou asma. Utilizou-se uma forma comercial de *Dermatophagoides mix (pteronyssinus/farinae)* para o TCCALT (Chemotecnique Diagnostics, Vellinge, Sweden). Houve um aumento de positividade do TCCALT com o aumento da idade. Dos voluntários sem história de DA, rinite ou asma (n=125), 13,6% (17) apresentaram positividade no TCCALT, já os com rinite ou asma (54), 29 (53,7%) apresentaram essa positividade, muito maior do que no outro grupo, mostrando que o TCCALT aos ácaros está altamente associado às doenças respiratórias. Esse trabalho foi interessante, visto que, como o que foi realizado pelo grupo Italiano com crianças, essa população não foi selecionada e mostra uma positividade do TCCALT em pacientes sem história de alergia e apenas com doenças alérgicas respiratórias, dando uma visão diferente do que a maioria dos estudos prévios, os quais foram realizados com pacientes com DA.

Wollenberg e Vogel (2013), produziram um trabalho de revisão de técnicas já padronizadas para o TCCALT. Esse identifica com clareza quais os pontos que já foram estudados e que devem ser seguidos. Em relação aos aspectos técnicos, discorre um pouco sobre os alérgenos, que: devem ser purificados e conter alérgenos de proteínas intactas e não haptenos. Suas concentrações devem ser maiores do que a usada no *prick test*, utilizando petrolatum como veículo, ao invés de hidrogel, pois estas ficam mais estáveis e a frequência das reações obtidas são maiores. Fazer um controle negativo somente com petrolatum é necessário.

Sobre as câmaras de teste prefere-se na Europa, câmaras de 12 mm ao invés das de 6 mm, largamente utilizada para haptenos no teste de contato convencional. Observou-se uma positividade maior, considerando-se uma maior área de oclusão para uma melhor penetração do alérgeno. Essas câmaras devem ser coladas em fita adesiva.

Sobre onde colar o teste e pré-tratamentos, eles devem ser colados na região dorsal superior, em pele íntegra. O uso de corticoides tópicos devem ser suspensos ao menos 5 dias antes e os pacientes não devem ter recebido radiação UV por várias semanas. Anti-histamínicos orais e corticosteroides orais também devem ser suspensos e, o período vai depender da dose e do tempo de uso. Não deve ser colocado quando o paciente estiver em

período de agudização da DA e durante a gravidez. Não realizar nenhum pré-tratamento na pele.

Sobre o procedimento do teste, as câmaras devem ser removidas após 48 horas e uma primeira leitura realizada. A leitura final deve ser feita após 72 horas. Em contraste ao teste de contato convencional para alergias de contato, há um decréscimo de reatividade entre a primeira e segunda leitura, que pode ser consequência da diferente cinética de penetração do alérgeno. A leitura do teste deve ser realizada seguindo critério da ETFAD, em que são consideradas positivas as reações com infiltrado e eritema + até eritema e vesículas +++++. Apesar de o TCCALT apresentar positividade em pacientes com sensibilidades do tipo I, não há necessidade de positividade no *prick test* e dosagem de IgE específica para que haja positividade nesse teste. O TCCALT se mostrou mais específico, mas menos sensível do que os testes usualmente utilizados na investigação alérgica.

Dois trabalhos em 2016, um realizado na China e outro na Tailândia, avaliam o TCCALT nessa população. O primeiro utiliza apenas ácaros da poeira domiciliar, e o segundo estuda reações com ácaros e alimentos.

No estudo Chinês realizado por Dou (2016), 120 pacientes com DA foram avaliados. Extratos liofilizados de Dp e Df (Wolw Pharma®, Deqing, Zhejiang, China) na concentração de 7000 PNU/g foram utilizados. Nessa população estudada, a frequência de positividade do TCCALT foi de 37,5%, já em outros estudos a positividade variava de 39% a 69% (Darsow et al. (1999); Fuiano et al. (2008); Fuiano et al. (2010)). Essa diferença deve estar relacionada com a seleção de pacientes, a metodologia aplicada, como espécie de ácaros, concentração e veículo dos alérgenos, condições da pele, local de aplicação e tempo de leitura do TCCALT. Nessa população estudada, o *prick test* (77,5%) e a dosagem de IgE específica (73,3%) tiveram resultados mais positivos do que no TCCALT. Pacientes adultos e adolescentes obtiveram resultados mais positivos do que as crianças. Em suma, os resultados do TCCALT não estavam associados com a severidade da doença e podem ser úteis para elucidar os ácaros como sensibilizadores em pacientes com DA.

O trabalho Tailandês foi um estudo prospectivo, realizado por Visitsunthorn et al. (2016), em crianças com DA, de 1 mês a 18 anos de idade. Foram preparados extratos de alimentos liofilizados com 1 grama de leite de vaca, clara e gema de ovo, trigo, soja e camarão em 10 ml de solução (0,9% de cloreto de sódio (5g), 0,4% de fenol (4g), e bicarbonato de sódio (2,5g) em água estéril (1L), pH 7,0), uma gota (50µL) de cada alimento dissolvido, extrato de alérgeno de ácaro local (Dp e Df) e extrato comercial de barata Americana (ALK-Abello, New York), colocados em câmaras de 12 mm de alumínio contendo um filtro de papel. Os resultados foram lidos em 48 e 72 horas. Considerando apenas os resultados dos ácaros (Dp e Df), no TCCALT, 1/3 dos pacientes apresentaram positividade e ¼ positivos no *prick test*. Apesar de

ser importante a investigação de alimentos na DA, ácaros são também agentes importantes como desencadeantes e devem, portanto, ser avaliados, para que uma terapêutica mais eficaz seja realizada.

O último artigo, publicado por Liu, et al. (2017), foi uma revisão sistemática e uma meta-análise de um grupo Chinês, sobre o TCCALT para diagnóstico de DA. Nos trabalhos avaliados, a porcentagem de positividade no TCCALT variou de 14 a 70%. Essa larga variação pode ser explicada pela falta de padronização da técnica. Foi usado material comercial tanto para TCCALT quanto para *prick test*, mas os fornecedores eram diferentes. A maioria dos estudos foi realizada com Dp, e poucos com outros ácaros. Extratos de ácaros purificados de corpo inteiro, foram usados veículos diferentes, utilizando câmaras (Finn chambers) com tamanhos diferentes, com tempo de exposição e concentração dos alérgenos que variam muito de estudo para estudo. Vários métodos de leitura foram utilizados de acordo com cada autor, o que dificulta a utilização deste método. Concluiu-se que o TCCALT é um método capaz de identificar uma sensibilização por ácaros em pacientes com DA e deve ser considerado como teste diagnóstico junto ao *prick test* nesses pacientes. Porém, uma padronização da técnica, assim como de concentração dos ácaros nesse teste, se faz necessária.

3 HIPÓTESE

O teste de contato alérgico com ácaros da poeira domiciliar pode ser um teste importante no diagnóstico de sensibilização alérgica, não somente em pacientes com dermatite atópica, mas também com rinite alérgica e/ou asma.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a positividade e negatividade do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia (TCCALT) em pacientes com rinite alérgica e/ou asma com ou sem dermatite atópica.

4.2 Objetivos Específicos

Verificar a relevância de realizar o teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia com ácaros da poeira domiciliar *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* em pacientes com história clínica de rinite e/ou asma com ou sem dermatite atópica, que apresentam *prick test* negativo

Analisar e comparar os resultados do *prick test* com o do teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia com *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* nos pacientes com rinite alérgica e/ou asma com ou sem dermatite atópica.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo inclui 74 pacientes com idades entre 2 a 60 anos de idade e estes foram divididos em dois grupos:

Grupo I - pacientes com dermatite atópica e outras doenças respiratórias alérgicas, como rinite alérgica e/ou asma

Grupo II – pacientes com somente doenças respiratórias, como rinite alérgica e/ou asma, sem dermatite atópica.

Dermatite atópica foi diagnosticada segundo critérios de Hanifin e Rajka, e rinite alérgica e asma foram diagnosticadas segundo ARIA, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*.

Os pacientes foram submetidos ao *prick test* com extratos da IPI ASAAC Brasil e o teste cutâneo de contato alérgico de leitura tardia para aeroalérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*, também cedidos pelo mesmo laboratório IPI ASSAC, São Paulo, Brasil, na concentração de 0,085 grama \pm 10%, no mesmo dia. Um controle negativo com solução salina e um controle positivo com histamina foram utilizados para o *prick test*. As reações foram consideradas positivas na presença de pápulas acima de 3mm de diâmetro e maiores do que as observadas no controle negativo.

Para a realização do TCCALT, foram seguidas as normas de padronização segundo ETFAD, onde as substâncias foram aplicadas no dorso do paciente, em pele íntegra, fixadas firmemente com fita micropore em Finn chambers de 12 mm de diâmetro. O período de aplicação foi de 48 horas, e a leitura realizada em até 30 minutos após a remoção da fita. Os resultados foram interpretados de acordo com os critérios da Academia Americana de Dermatologia para teste de contato que vão de 1+ (reações leves) até 3+ (forte reatoras). Finn chambers com petrolatum foram utilizadas como controle negativo. As famílias foram orientadas a evitar o uso de anti-histamínicos e corticosteroides tópicos e orais sete dias antes do *prick test* e do TCCALT.

Realizado revisão bibliográfica sobre teste de contato alérgico na base de dados, SciELO, PubMed, LILACS, dos últimos 30 anos, com as palavras chaves: Atopy patch test, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* além de rinite alérgica, asma e dermatite atópica.

Para avaliar a concordância entre teste de contato alérgico e *prick test* foi considerado o teste Kappa. Também foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade. As análises foram realizadas no software STATA (Stata Corporation, College Station, Texas) versão 12.0. considerando um nível de 5% de significância.

| Valor de kappa | Concordância |
|----------------|--------------|
| 0 | Pobre |
| 0 – 0,20 | Ligeira |
| 0,21 – 0,40 | Considerável |
| 0,41 – 0,60 | Moderada |
| 0,61 – 0,80 | Substancial |
| 0,81 – 1 | Excelente |

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética humana da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde SUPREMA (número 2.007.135) e um consentimento livre e esclarecido, por escrito, foi obtido pelos pais, em caso de pacientes menores de idade, ou do próprio paciente antes do início dos testes.

Pacientes que estavam em uso de anti-histamínicos, corticoides orais ou tópicos, uso de drogas imunossupressoras que pudessem alterar a positividade dos testes, assim como pacientes com alergias alimentares, sintomas gastrointestinais como esofagite eosinofílica, crianças abaixo de 2 anos e adultos acima de 60 anos, foram excluídos do estudo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO APRESENTADOS NO ARTIGO

BRAZILIAN EXPERIENCE WITH ATOPY PATCH TEST FOR *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*, *DERMATOPHAGOIDES FARINAE* AND *BLOMIA TROPICALIS*

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the positivity rates of atopy patch tests for *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis* in patients with respiratory diseases such as asthma and allergic rhinitis with or without atopic dermatitis. Most studies have been performed with atopic dermatitis patients, but in this study, most of the patients had respiratory conditions. *Blomia tropicalis* is a mite that is prevalent in tropical areas, such as Brazil, and only two publications include these three mites, which are present in Brazil. The patients' clinical histories were collected, and the patients were subjected to skin prick and patch tests with the three different house dust mites on the same day. The patch tests were examined 48 hours later, and then patients were divided into two groups: I- patients with respiratory diseases, such as asthma and/or rhinitis, and atopic dermatitis and II-patients with only respiratory diseases. The statistical analysis results are presented as percentages, and Table 1 presents the variables by gender and groups studied. A total of 74 patients ranging in age from 2 to 60 years were included in this study; 16 patients were included in group I and 58 were included in group II. In the skin prick tests, the most prevalent mite that evoked a reaction was *Dermatophagoides pteronyssinus*, followed by *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis*. Regarding the atopy patch tests, the mite that most frequently induced a positive reaction was *Dermatophagoides farinae* (78.4%), followed by *Dermatophagoides pteronyssinus* (77%) and *Blomia tropicalis* (52.7%). A comparison of the skin prick and atopy patch tests revealed that 53 patients (71.6%) were positive on both tests, and 30 (56.6%) patients were positive for the same mite. We found six patients (8%) who had a positive clinical history of allergy and only exhibited positivity on the atopy patch test. These results suggest that the mite atopy patch test is relevant and should be considered as an additional test for patients with clinical histories of allergic respiratory disease who have negative prick test results. This study was approved by the human ethics committee of the Faculty of Medical Science and Health SUPREMA (number 2.007.135) and written informed consent was collected from each patient or their parents prior to enrollment.

Key words: Atopy patch test, skin prick test, house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, rhinitis, asthma, atopic dermatitis.

BACKGROUND

The first use of aeroallergen extracts for skin using patch testing was performed in 1937¹. In 1982, Mitchell et al. performed the first patch test with purified mite antigen in atopic dermatitis patients and confirmed that acute eczematous lesions can be induced by the application of inhalant allergens to the skin. The definition of this technique as the atopy patch test (APT) was introduced in 1989 by Ring et al², because this test can be applied to subjects with atopic eczema. Many studies³⁻⁷ have been performed to standardize the APT in terms of single allergen concentrations, optimal vehicles, and the time intervals required to evaluate the results, with the aim of providing a reproducible tool that can be used in routine diagnostic allergy workups. According to the European Task Force on Atopic Dermatitis, a standardized APT technique requires purified allergen preparations measured in biological units or in major allergen content, the use of 12-mm Finn-Chambers on Scanpor tape, the use of petrolatum as the vehicle, and reading of the results at 48 and 72 hours⁸. The APT has been determined to be relevant for foods, especially in children, but standardization is lacking and the reproducibility of this test is poor⁹.

Regarding allergy testing, the skin prick test (SPT) and measurements of specific Immunoglobulin E (IgE) antibodies in the serum are used to indicate sensitization in immediate type I hypersensitivity reactions, but these tests must be combined with the subject's case history to diagnose a clinical allergy. The APT, which consists of applying the suspected allergen to the skin using the same method as patch testing for contact dermatitis was introduced as a technique for evaluating sensitization to aeroallergens and measuring type IV sensitization in subjects with atopic dermatitis². This test was later confirmed to be a valid test, particularly for dust mites^{4, 5, 16, 17, 18}. Notably, recent studies have found that the APT can be the only positive test in patients with atopic dermatitis and respiratory allergies^{19, 20}. House dust mites are a major cause of allergic diseases worldwide¹⁰. The most frequently responsible mites are *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* which produce efficient allergens able to induce sensitization and clinical disease¹¹. The spectrum of allergic manifestations includes atopic dermatitis¹² (which is particularly frequent in children); rhinitis; asthma^{13, 14} and, very rarely, anaphylaxis¹⁵. Mites of the genus *Blomia*, including *Blomia tropicalis*, are an important cause of IgE antibody responses among asthmatic patients in tropical and subtropical areas of the world²¹⁻²³. Exposure to *Blomia tropicalis* has been documented in houses in Brazil, and this allergen has been designated Blo t 5. *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis* are currently the main causes of allergic diseases in Brazil and the patients are tested for allergies to these mites with the SPT in daily practice.

In the past two decades, research has demonstrated that, in patients with respiratory diseases, such as rhinitis and asthma, allergic symptoms may be sustained by T-cell-mediated reactions as demonstrated by positive results on the APT. Importantly, in patients with T-cell-mediated allergies, the APT can be the only positive test^{16,20,25,26}. These clinical data on the role of the APT are supported by evidence regarding the capacity of this test to reproduce the pathophysiological events of atopic dermatitis. Specifically, application of the APT to the skin of atopic dermatitis patients is followed by an influx of inflammatory dendritic epidermal cells²⁷, which enables the detection of the shift of TH2 cytokine to a TH1 pattern that can be detected 24 hours after the APT, as occurs for chronic atopic dermatitis skin lesions after 48 hours^{28,29}.

We performed a study that applied methodologies that have been used in Europe in recent years, especially those of Fuiano et al.^{26,33,37}. We replicated these studies to evaluate the potential for the use of the APT as an additional test, especially for patients with positive histories of allergic diseases on SPTs and negative radioallergosorbent test (RAST) results. We used the three most common house dust mites in Brazil, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis*.

METHODS

A total of 74 patients ranging in age from 2 to 60 years were included in this study and were divided into the following 2 groups: group I - patients with atopic dermatitis and other allergic respiratory diseases, such as allergic rhinitis and/or asthma; and group II - patients with only respiratory diseases, such as rhinitis and /or asthma, without atopic dermatitis. Atopic dermatitis was diagnosed according the criteria of Hanifin and Rajka³⁰, and allergic rhinitis and asthma were diagnosed according to the Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines³¹.

The patients were subjected to SPTs with extracts from International Pharmaceutical Immunology ASAAC Brasil (IPI ASAAC) and to APTs with aeroallergens from *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* from IPI ASAAC Brasil at concentrations of 0.085g ±10% on the same day. A negative control of saline solution and a positive control with histamine were used for the SPT. The reactions were considered positive in the presence of a wheal diameter of at least 3mm larger than that observed in the negative controls.

For the APT, the substances were applied to the intact skin, of the lower back and held firmly in position using a Finn Chamber (Smart Practice, 3400 E Mc Dowell Rd, Phoenix, Arizona, USA) of 12 mm in diameter on a micropore tape. The application period was 48 hours, and the test was examined at least 30 minutes after removal to avoid any margin effect. The results were interpreted according to the American Academy of Dermatology APT criteria using a scale ranging from 1+ (weak reaction), to 3+ (strong reaction)³². Finn Chambers with petrolatum were used in the control test. We informed the families that they should avoid using antihistamines and oral or topical corticosteroids for seven days prior to the SPT and APT. The study was approved by the human ethics committee of the Faculty of Medical Science and Health SUPREMA (number 2.007.135), and written informed consent was obtained from each patient or their parents prior to enrollment.

Statistical analysis was made by kappa test, and sensitivity and specificity values were calculated. It was used Stata software (Stata Corporation, College Station, Texas) 12.0 version, 5% significancy was considered.

Patients who had taken antihistamines, oral or topical corticosteroids or immunosuppressive drugs that might have altered the positivity of the tests, patients with food allergies, those with gastrointestinal symptoms, such as eosinophilic esophagitis, children under 2 years of age and patients over 60 years were excluded from the study.

RESULTS

SPTs and APTs have been applied on 74 patients, using three different house dust mites: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis*. Fifty-three patients were female (71.6%) and 21 were male (28.4%). Sixteen patients comprised group I (patients with atopic dermatitis and other allergic respiratory diseases, such as allergic rhinitis and / or asthma), and 58 patients were included in group II (patients with only respiratory diseases, such as rhinitis and / or asthma, without atopic dermatitis). (Table 1).

TABLE 1- SPTs and APTs performed in 74 patients

| | Variables | Number | Percentage % |
|-------|-----------|--------|--------------|
| Sex | Male | 53 | 71.6% |
| | Female | 21 | 28.4% |
| Group | I | 16 | 21.6% |
| | II | 58 | 78.4% |
| Total | | 74 | 100% |

In the SPTs, 64 patients were positive for at least one mite (86.5%). (Figure1). The most frequently positive mite was *Dermatophagoides pteronyssinus* (66 patients, 89.2%), followed by *Dermatophagoides farinae* (55 patients, 74.3%) and *Blomia tropicalis* (21 patients, 28.4%) (Figure 2). In the APT, we observed 60 positive patients (81%) and 14 negative patients (19%) (Figure 3). Considering the positivity to APT (+ to +++), 68 positivities +, 75 positivities ++ and 11 positivities +++ (39 patients were positive ++ and +++, 54%) (Figure 4). Most of the positive patients were positive for more than one mite, and only 2 patients were positive for only *Dermatophagoides pteronyssinus*. Fifty-seven patients were positive for *Dermatophagoides pteronyssinus* (77%), 58 were positive for *Dermatophagoides farinae* (78.4%) and 39 were positive for *Blomia tropicalis* (52.7%) (Figure 5).

When we compared the positivity between the SPT and APT, 53 patients (71.6%) were positive on both tests. Of those, 30 patients (56.6%) exhibited positivity to the same mite (Figure 6). We found that 6 patients (8%) had negative SPT and positive APT results (Figure 7). Of those, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* were positive for all 6 patients including, 5 + and one ++ positive finding. *Blomia tropicalis* exhibited positivity in 3 patients ranging from + to +++. No positive results to the control tests were found in the SPT or APT. Moreover, the control with histamine yielded all positive results on SPTs.

Comparing SPT and APT by kappa test, we can observe a low value between them, suggesting that the tests have a low concordance on both groups I and II. The APT has a low sensibility but is more specific. (Figure 8, 9, 10, 11, 12, 13).

FIGURE 1 – Total SPT positivity 86,5%, n= 64.

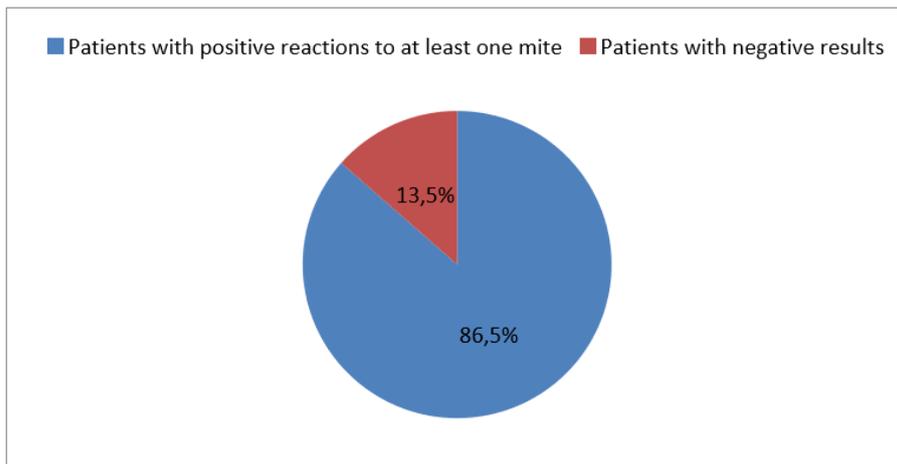


FIGURE 2 - Positive results on the skin prick tests for each mite including *Dermatophagoides pteronyssinus* (89.2%, n=66), *Dermatophagoides farinae* (74.3%, n=55) and *Blomia tropicalis* (28.4%, n=21).

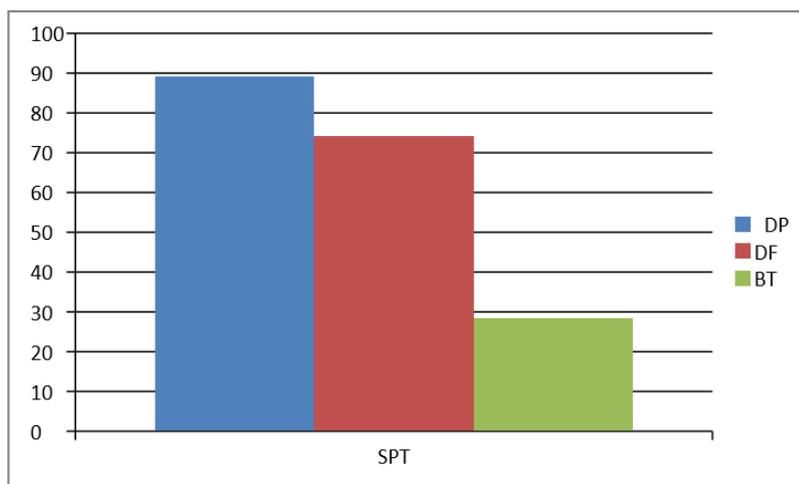
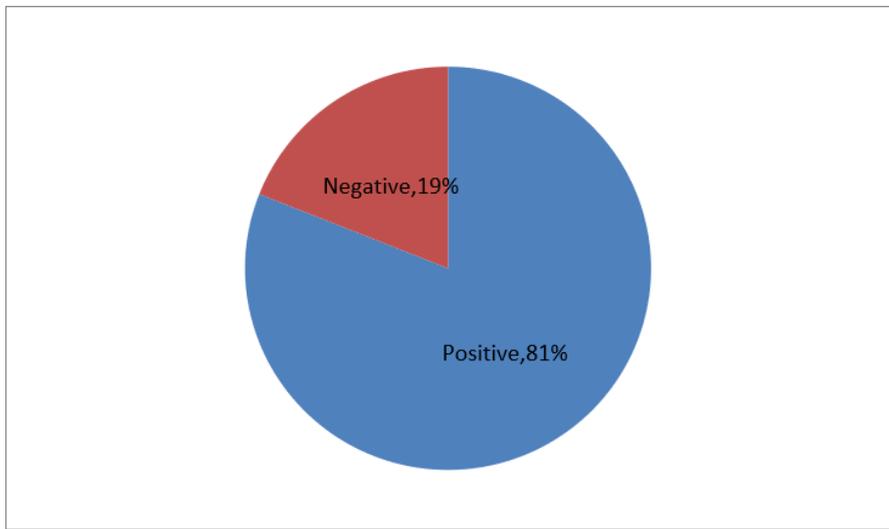


FIGURE 3 - Total APT positivity for all mites tested.



Positive patients: 81%, n= 60,
 Group I: 75%, n= 12,
 Group II: 82%, n= 48.
 Negative patients: 19%, n= 14.

FIGURE 4 - APT positivity, according to the degree of reaction.

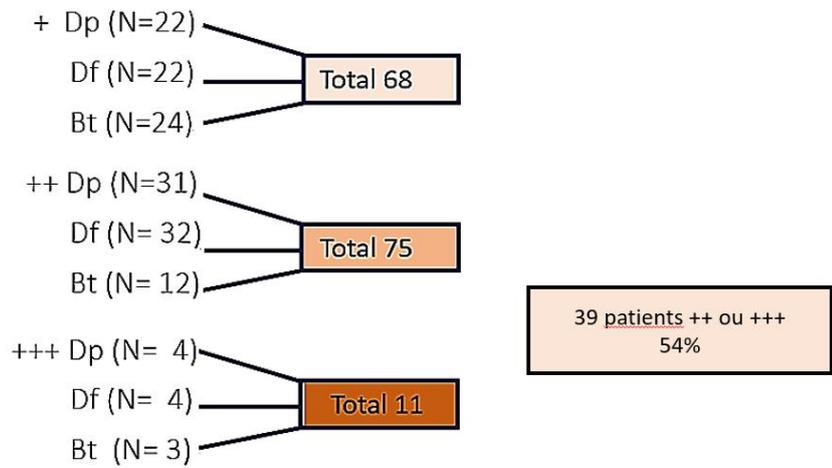


FIGURE 5 - APT positivity for each mite, including *Dermatophagoides pteronyssinus* (77%, n= 57), *Dermatophagoides farinae* (78.4%, n=58), *Blomia tropicalis* (52.7%, n=39). Most of patients were positive to more than one mite.

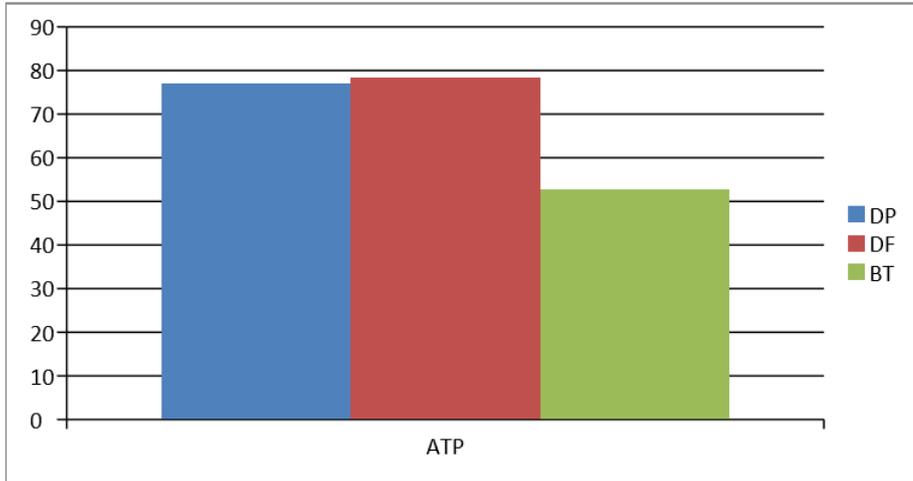


FIGURE 6 – Points located in the upper right quadrant were positive on both tests 71,6% (n=53) i.e., the prick test measurements were greater than 3 mm and the patch tests exhibited some degree of positivity for at least one of the mites. 56,6% (n=30) were positive to the same mite tested.

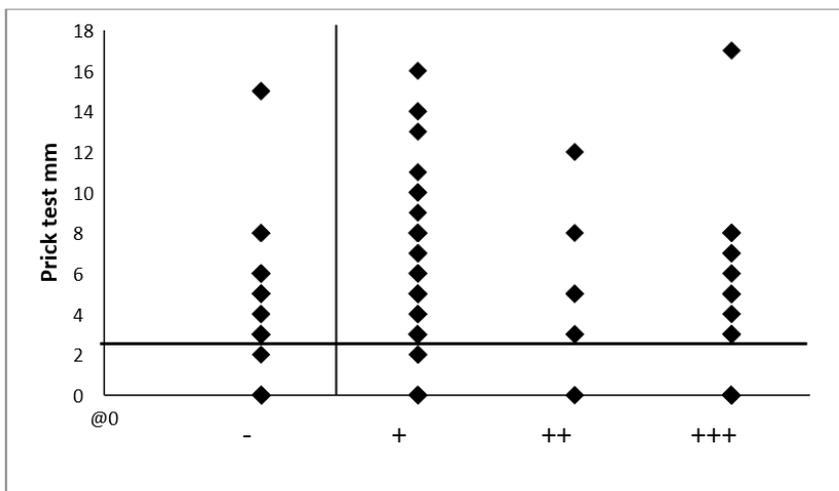


FIGURE 7 - Patients who were positive on the APT and negative on the SPT (6 patients, 8%).

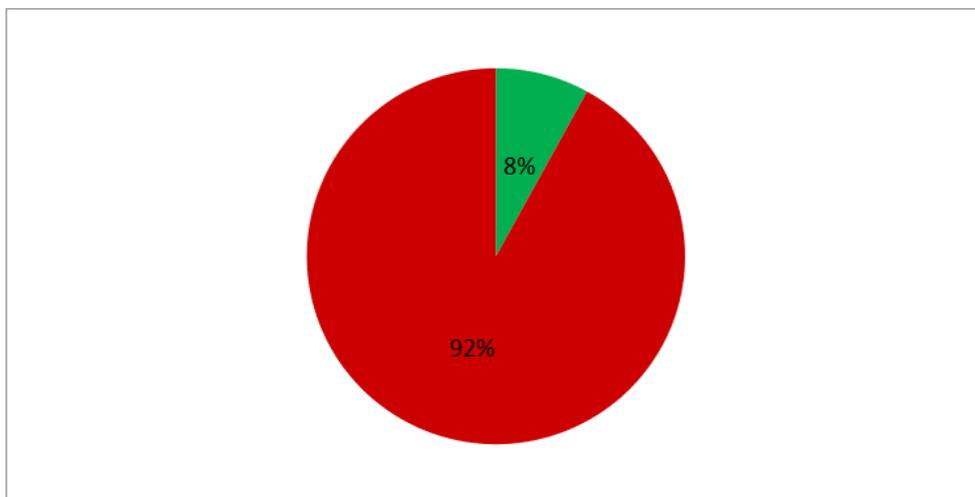


FIGURE 8 – Statistical Analysis: Evaluation of Prick test and APT for Dp to group I

| D. Pteronys | | DP | | | | Kappa | p.valor | Sensibilidade | Especificidade |
|-------------|----------|---------------------|-------|---------------------|-------|--------|---------|---------------|----------------|
| | | Prick test negativo | | Prick test positivo | | | | | |
| | | n | % | n | % | | | | |
| DP+ | Negativo | 0 | 0.0 | 12 | 85.7 | -0.273 | 0.990 | 0.14 | 0.00 |
| | Positivo | 2 | 100.0 | 2 | 14.3 | | | | |
| DP++ | Negativo | 2 | 100.0 | 8 | 57.1 | 0.158 | 0.121 | 0.43 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 6 | 42.9 | | | | |
| DP+++ | Negativo | 2 | 100.0 | 13 | 92.9 | 0.019 | 0.348 | 0.07 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 1 | 7.1 | | | | |
| DP- | Negativo | 2 | 100.0 | 14 | 100.0 | 0.000 | | 0.00 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | | | |

FIGURE 9 - Statistical Analysis: Evaluation of Prick test and APT for Df to group I

| D. Farinae | | DF | | | | Kappa | p.valor | Sensibilidade | Especificidade |
|------------|----------|-----|-------|-----|-------|--------|---------|---------------|----------------|
| | | Não | | Sim | | | | | |
| | | n | % | n | % | | | | |
| DF+ | Negativo | 1 | 33.3 | 11 | 84.6 | -0.238 | 0.968 | 0.15 | 0.33 |
| | Positivo | 2 | 66.7 | 2 | 15.4 | | | | |
| DF++ | Negativo | 3 | 100.0 | 7 | 53.8 | 0.243 | 0.068 | 0.46 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 6 | 46.2 | | | | |
| DF+++ | Negativo | 3 | 100.0 | 12 | 92.3 | 0.030 | 0.310 | 0.08 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | | | | |
| DF- | Negativo | 3 | 100.0 | 13 | 100.0 | 0.000 | | 0.00 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | | | |

FIGURE 10 - Statistical Analysis: Evaluation of Prick test and APT for Bt to group I

| B. Tropicalis | | BT | | | | Kappa | p.valor | Sensibilidade | Especificidade |
|---------------|----------|-----|-------|-----|-------|-------|---------|---------------|----------------|
| | | Não | | Sim | | | | | |
| | | n | % | n | % | | | | |
| BT+ | Negativo | 9 | 81.8 | 3 | 60.0 | 0.231 | 0.175 | 0.40 | 0.82 |
| | Positivo | 2 | 18.2 | 2 | 40.0 | | | | |
| BT++ | Negativo | 9 | 81.8 | 4 | 80.0 | 0.020 | 0.466 | 0.20 | 0.82 |
| | Positivo | 2 | 18.2 | 1 | 20.0 | | | | |
| BT+++ | Negativo | 11 | 100.0 | 4 | 80.0 | 0.256 | 0.063 | 0.20 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 1 | 20.0 | | | | |
| BT- | Negativo | 11 | 100.0 | 5 | 100.0 | 0.000 | | 0.00 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | | | |

FIGURE 11- Statistical Analysis: Evaluation of Prick test and APT for Dp to group II

| D. Pteronys | | DP | | | | Kappa | p.valor | Sensibilidade | Especificidade |
|-------------|----------|---------------------|-------|---------------------|-------|--------|---------|---------------|----------------|
| | | Prick test negativo | | Prick test positivo | | | | | |
| | | n | % | n | % | | | | |
| DP+ | Negativo | 4 | 57.1 | 36 | 70.6 | -0.044 | 0.765 | 0.29 | 0.57 |
| | Positivo | 3 | 42.9 | 15 | 29.4 | | | | |
| DP++ | Negativo | 7 | 100.0 | 26 | 51.0 | 0.188 | 0.007 | 0.49 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 25 | 49.0 | | | | |
| DP+++ | Negativo | 7 | 100.0 | 48 | 94.1 | 0.015 | 0.255 | 0.06 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 3 | 5.9 | | | | |
| DP- | Negativo | 7 | 100.0 | 51 | 100.0 | 0.000 | | 0.00 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | | | |

FIGURE 12- Statistical Analysis: Evaluation of Prick test and APT for Df to group II

| D. Farinae | | DF | | | | Kappa | p.valor | Sensibilidade | Especificidade |
|------------|----------|-----|-------|-----|-------|-------|---------|---------------|----------------|
| | | Não | | Sim | | | | | |
| | | n | % | n | % | | | | |
| DF+ | Negativo | 11 | 73.3 | 29 | 67.4 | 0.038 | 0.336 | 0.33 | 0.73 |
| | Positivo | 4 | 26.7 | 14 | 32.6 | | | | |
| DF++ | Negativo | 11 | 73.3 | 21 | 48.8 | 0.179 | 0.050 | 0.51 | 0.73 |
| | Positivo | 4 | 26.7 | 22 | 51.2 | | | | |
| DF+++ | Negativo | 15 | 100.0 | 40 | 93.0 | 0.037 | 0.147 | 0.07 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 3 | 7.0 | | | | |
| DF- | Negativo | 15 | 100.0 | 43 | 100.0 | 0.000 | | 0.00 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | | | |

FIGURE 13- Statistical Analysis: Evaluation of Prick test and APT for Bt to group II

| B. Tropicalis | | BT | | | | Kappa | p.valor | Sensibilidade | Especificidade |
|---------------|----------|-----|-------|-----|-------|--------|---------|---------------|----------------|
| | | Não | | Sim | | | | | |
| | | n | % | n | % | | | | |
| BT+ | Negativo | 30 | 73.2 | 8 | 47.1 | 0.248 | 0.028 | 0.53 | 0.73 |
| | Positivo | 11 | 26.8 | 9 | 52.9 | | | | |
| BT++ | Negativo | 36 | 87.8 | 13 | 76.5 | 0.131 | 0.139 | 0.24 | 0.88 |
| | Positivo | 5 | 12.2 | 4 | 23.5 | | | | |
| BT+++ | Negativo | 39 | 95.1 | 17 | 100.0 | -0.066 | 0.823 | 0.00 | 0.95 |
| | Positivo | 2 | 4.9 | 0 | 0.0 | | | | |
| BT- | Negativo | 41 | 100.0 | 17 | 100.0 | 0.000 | | 0.00 | 1.00 |
| | Positivo | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | | | |

DISCUSSION

The SPT is the most frequently performed test for assessing immediate hypersensitivity (type I) for both respiratory and skin allergies. The APT evaluates allergen-induced delayed type hypersensitivity (type IV). Eczematous reactions at the site of application are examined 48-72 hours later to determine the sensitization of patients to the allergen¹⁶.

Positive patch tests are associated with the presence of IgE bearing Langerhans cells in the epidermis of atopic dermatitis patients^{38,39}. Aeroallergens bind to Langerhans cells and activate allergen-specific T-cell responses, which are associated with IgE production and delayed type hypersensitivity. Large body of evidence indicates the role of APT in the evaluation of aeroallergens in atopic dermatitis, but its role and relationships to the SPT and specific IgE levels in respiratory allergies have not been fully investigated.

Several articles have demonstrated the relevance of aeroallergens in patients with atopic dermatitis as evaluated by the SPT and APT, and avoidance of these aeroallergens results in improvements in dermatitis^{40,41,42}. In one study, the sensitization rates to house dust mites were 56% according to the RAST, 24% for the SPT and 47% for the APT in patients with atopic dermatitis⁴³.

Guler et al.¹⁶ tested the sensitivity to *Dermatophagoides pteronyssinus* with an APT in 63 patients with respiratory diseases, including asthma and rhinitis and found a 25% rate of positivity (30% among asthmatic children and 20% among children with allergic rhinitis). No correlation was found with the SPT papule diameter, and the APT reactions were minimal (+). This finding corroborates the finding in our study, which may imply a role of delayed hypersensitivity in patients with respiratory allergies.

In recent decades, epidemiological studies of allergic disorders in children, including atopic dermatitis, rhinitis and asthma, have demonstrated continuous increases in prevalence. However, these studies have typically been performed with questionnaires and, occasionally with SPTs or in vitro IgE tests, and the portions of the allergies sustained by the cell-mediated mechanism were neglected because the essential test, i.e., the APT was not performed³³.

Several studies have attempted to standardize the APT for aeroallergens with a wide variety of methods^{4,19,5,24}. Skin abrasion (Braz J Dermatol), tape stripping, and sodium lauryl sulfate (SLS) application (J Dermatol Sci) are frequently used to enable allergen penetration. However, studies of APTs on nonabraded, nonpretreated skin have also been performed (Z Hautkr) and produced different numbers of positive reactions, these differences were obviously partially related to different allergen contents in the preparations. Patch tests have been performed with three lyophilized common aeroallergens, including house dust mite

(*Dermatophagoides pteronyssinus*), cat dander, and grass pollen (Allergopharma, Reinbek, Germany). These allergens were used in concentrations of 1000 protein nitrogen units (PNU)/g and 10,000 PNU/g in two different vehicles: (1) white petrolatum/10% isopropyl myristate and (2) methylcellulose hydrogel/10% propylene glycol. No differences were observed in the vehicle used, but the higher concentration elicited more positivity than the others⁴. Various concentrations of allergens in APTs are described in the literature, and range from a 1x SPT (10000 AU/ml) to a 1000x SPT⁴. Van Voorst Vader et al. concluded that the optimal allergen concentration is a 500xSPT with an exposure time of 48 hours¹⁸. Langeveld-Wildschut et al. concluded that the concentration should be equal to a 1x SPT, and according to their results, increasing the allergen concentration to 10xSPT did not significantly influence the number of positive results⁴⁴. Authors from Poland have also studied the influence of allergen concentrations and found that a 0,1xSPT is too low, while a 10x SPT concentration produces significantly more reactions than a 1xSPT⁴⁵. The data in the literature indicate that positive APT reactions can occur in 15-90% of atopic eczema patients depending on the methodology used in testing^{45, 46}.

The limitations of APTs include this lack of standardization. Our study was performed with APTs for aeroallergens from *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis* from IPI ASAAC at concentrations of 0.085g \pm 10% as in the Fuiano et al. study. The positivity to mites on the APT, among patients with respiratory symptoms was higher than others values found in other studies, and we hypothesized that *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and *Blomia tropicalis* are the main sources of allergies in Brazil, and produce the greatest positivity rates on SPTs, which differs from observations in the USA and Europe. It is difficult to compare these studies because each laboratory and each country have different methods of standardization.

In our study, the percentage of patients with positive allergy histories, a negative SPT and a positive patch test was 8%. Data in the literature suggest that the APT is positive in 17.5% of subjects with a positive history to only inhalant allergens. Most studies of positivity on the APT have been performed in atopic dermatitis patients; we obtained a different result in our study. No difference was observed in reactivity among the group with atopic dermatitis and respiratory symptoms compared with the group with respiratory symptoms alone.

Among the different mechanisms, the T-cell mediated mechanism has long been recognized as decisive in atopic dermatitis; thus the APT has a significant diagnostic role, as, initially demonstrated for the sensitization to foods³², and later demonstrated for the sensitization to inhalant allergens, particularly house dust mites^{33, 34}. The fact that the APT can be the only positive test in patients with respiratory allergies underlines the importance of the inclusion of this test in the diagnostic work-up of allergy patients. Otherwise, patients with

negative results who undergo an SPT or in vitro IgE tests may be erroneously classified as nonallergic or as having local rhinitis. Thus, the APT should be considered as an additional method for application.

CONCLUSIONS

The results suggest that the APT is relevant to clinical investigations in patients with respiratory allergic symptoms, especially when they have a clinical history and negative SPT and/or IgE results specific to mites. The APT may produce positive results in concordance with the SPT results, but may also be the only positive test (8%) as we observed in our study. The APT should be considered as an additional test when the SPT and specific serum IgE tests are negative in patients with typical clinical histories of allergies.

LIST OF ABBREVIATIONS

APT- atopy patch test

SPT- skin prick test

HDM- house dust mite

AD- atopic dermatitis

DP- Dermatophagoides pteronyssinus

DF- Dermatophagoides farinae

BT- Blomia tropicalis

RAST - Radioallergensorbent

REFERENCES

1. Rosternberg A, Sulzberger MB. Some results of patch tests. *Arch Dermatol.* 1937; 35: 433-454
2. Ring J, Kunz B, Bieber T, Vieluf D. The “atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 82:195 (Abstr).
3. Seidenari, S., Manzini, B.M., Danes, Giannetti, A. Positive patch test to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma, and rhinitis. *Ann Allergy.* 1992; 69:201–206.
4. Darsow, U., Vieluf, D., Ring, J. Atopy patch tests with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 93:677–684.
5. Darsow, U., Vieluf, D., Ring, J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, doubleblind multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:187–193.
6. Heinemann, C., Schliemann-Willers, S., Kelterer, D. et al, The atopy patch test: reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy.* 2002; 57:641–643.
7. Ingordo, V., D'Andria, G., D'Andria, C., Tortora, A. Results of atopy patch tests with house dust mites in adults with “intrinsic” and “extrinsic” atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16:450–454.
8. Darsow, U., Wollenberg, A., Simon, D. et al, ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24:317–328.
9. Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z et al. Reproducibility of food atopy patch tests over time in general child population. *Int J Dermatol.* 2009; 48:941-946
10. Platts Mills TA, Chapman MD. Dust mites: Immunology. Allergic diseases and environmental control. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80:755-775.
11. Zock JP, Heinrich J, Jarvis D et al. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:682-690
12. Tupker RA, de Monky JG, Coenraads PJ. House dust mite hypersensitivity, eczema, and other non pulmonary manifestations of allergy. *Allergy.* 1998; 53:92-96
13. Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9:126-135
14. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visoná G, Nottegar F, Boner AL. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33:1349-1354
15. Edson E, van Hage-Hamsten M. Death in anaphylaxis in a man with house dust mite allergy. *Int J Legal Med.* 2003; 117:229-301

16. Guler N, Kilerleri E, Tamay Z, Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite. *Pediatr Allergy Immunol.*2006; 17:346-350
17. Shah D, Hales J, Cooper D, Camp R. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach? *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:1012-1018
18. van Voorst Vader PC, Lier JG, Woest TE, Coenraads PJ, Nater JP. Patch test with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological methods.*Acta Dermatol Venereol.*1991; 71:301-305
19. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy.*2004; 59:1318-1323
20. Fuiano N, Incorvaia C. Comparison of skin prick test and atopy patch test with dust mite extracts in patients with respiratory symptoms or atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy.* 2003; 58:828
21. Arruda LK, Chapman MD: A review of recent immunochemical studies of *Blomia tropicalis* and *Euroglyphus maynei* allergens. *Exp Appl Acarol.* 1992; 16:129-140.
22. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockett RF, Caraballo LR: Mite fauna, *D erp I*, *D erfl* and *Btomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy.* 1993; 23:292-297.
23. Arruda LK, Rizzo MC. Chapman MD, Fernandcz-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TAE, Naspitz CK: Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in Sao Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy.* 1991;21:433-439.
24. Ring j, Darsow U, Behrendt H. Atopic eczema and allergy. *Curr Allergy Rep.* 2001; 1: 39–43.
25. Wistokat-Wulfing A, Schimdt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.*1999;29:513-21
26. Fuiano N, Incorvaia C, Prodam F, Procaccini DA, Bona G. Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101:174-8.
27. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapidly influx of inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.*2003; 111:869-74.
28. Sager N, Feldmann A, Schilling C, Kreitsch P, Neumann C. House dust mite specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol.*1992; 89:801-10.
29. van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, Maggi E, Romagnani S, Westland JK et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of the Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.*1992; 90:184-93.

30. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 92:44-7, 1980. 6. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 186:23-31, 1993.
31. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(suppl 86):8-160.
32. Kanof NB. The American academy of dermatology patch test series for contact dermatitis, *Int J Dermatol*.1977; 16:827-9.
33. Fuiano N, Diddi G, Delvecchio M, Incorvaia C. Prevalence of positive atopy patch test in an unselected pediatric population. *Clinical and Molecular Allergy* (2015) 13:2.
34. Lipozenic J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):38-44.
35. Devillers AC, de Waard-van den spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed and immediate type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*.2009; 20:53-8.
36. Fuiano N, Incorvaia C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children; less foods, more mites. *Allergol Int*. 2012; 61:231-43.
37. Fuiano N, Fusili S, Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of the skin prick test, atopy patch test and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr*.2010; 169:819-24.
38. Barker JNWN, Alegre VA, Mc-Donald DM. Surface-bound immunoglobulin E on antigen-presenting cells in cutaneous tissue of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*.1988:90;117-21.
39. Beiber T, de la Salle H, Wollenberg A, et al. Human epidermal Langerhan cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (FceR1). *J Exp Med*. 1992; 175: 1285-90.
40. Clarck RA, Adino AD. The relationship between positive aeroallergen patch test reactions and aeroallergen exacerbations of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989: 53: 132-40
41. Pajino GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003: 14:292-95
42. Varela P, Selores M, Gomes E, et al. Immediate and delayed hypersensitivity to mite antigens in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*.1999: 16: 1-5
43. Holm L, van Hage-HK M, Ohman S, Scheynius A. Sensitization to allergens of house dust mite in adults with atopic dermatitis in a cold temperature region. *Allergy*. 1999:54: 708-15.
44. Langerveld-Wildschut E, va Marion A, Thepen T, Mudde G, Brujnzeel P. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* .1995; 96:66-73.

45. Czanecka-Oprac M, Bator-Wegner M, Silny W. Atopy patch test reaction to airborne allergens. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005; 13: 3-16.

46. Langeland T, Braathen LB, Borch M. Studies of topical patch test. *Acta Derm Venerol Suppl.* 1989; 144: 105-9.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TCCALT, apesar de ter sido desenvolvido há mais de 30 anos, a positividade dele nos pacientes atópicos ainda é muito ampla, podendo ser de 14 a 70%, dependendo da concentração. A falta de padronização, onde cada trabalho usa uma concentração de ácaros, com câmaras (Finn chambers) de tamanhos diferentes, em veículos diferentes, e de laboratórios diferentes dificulta a interpretação entre os trabalhos e o uso desta técnica como rotina diagnóstica nas doenças alérgicas como a DA, rinite alérgica e/ou asma.

O presente estudo foi realizado em pacientes com doenças respiratórias com ou sem DA, mostrando que este teste é de importância diagnóstica, não somente na DA. Este pode ser o único teste positivo em pacientes com história clínica típica, com *prick test* e dosagem de IgE específica negativa, podendo modificar toda conduta médica quanto ao diagnóstico e tratamento, e podendo classificar, erroneamente, esses pacientes como não alérgicos.

Os ácaros da poeira domiciliar são os principais agentes causadores das doenças alérgicas, e apenas dois trabalhos brasileiros fizeram uso dos três ácaros mais incidentes no Brasil: o *Dermatophagoides pteronyssinus*, o *Dermatophagoides farinae* e a *Blomia tropicalis*. Mesmo assim, as técnicas utilizadas foram diferentes. Por ser o Brasil um país tropical, onde a incidência desses ácaros é muito elevada, o TCCALT deve ser considerado como meio diagnóstico adicional, além do *prick test* e a dosagem de IgE específica.

O TCCALT pode apresentar resultados positivos em concordância com o *prick test*, mas também pode ser o único teste positivo (8%), como observado neste estudo.

Os dados em conjunto permitem concluir que o TCCALT com ácaros da poeira domiciliar é, certamente, uma ferramenta diagnóstica importante em portadores de história clínica sugestiva de rinite alérgica, asma e/ou dermatite atópica. Pacientes com história clínica positiva e sensibilização negativa investigada por IgE sérica e/ou *prick test* não são tratados com imunoterapia com alérgenos devido à ausência do diagnóstico de sensibilização específica.

Com a realização do TCCALT podemos investigar via mecanismo de hipersensibilidade do tipo IV (resposta de hipersensibilidade tardia) se existe sensibilização à *Dermatophagoides pteronyssinus*, ao *Dermatophagoides farinae* e à *Blomia tropicalis*.

Resultados positivos de TCCALT para aeroalérgenos podem evitar resultados de sensibilização falso negativos e podem reconhecer sensibilização específica, permitindo e indicando o emprego da imunoterapia com alérgenos em pacientes com rinite, asma e/ou dermatite atópica. Portanto, o emprego na rotina do TCCALT pode mudar o diagnóstico de sensibilização e direcionar para um tratamento adequado, como é o uso da imunoterapia.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R.C. **Patch testing** – a recapitulation. Washington: Journal of the American Academy of Dermatology. 1981. v.5, ed. 6, p.629-643., D.C.
- ARRUDA, L.K.; CHAPMAN, M.D. **A review of recent immunochemical studies of Blomia tropicalis and Euroglyphus maynei allergens**. Charlottesville: Experimental and Applied Acarology. 1992. v.16, pag. 129-140.
- ARRUDA, L. K. et al. **Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil**. Clin Exp Allergy. 1991. v.21, p.433-439.
- BAGGIO, D.; PLATTS-MILLS, T.; NASPITZ, C.K. **Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil**. Charlottesville: Clinical & Experimental Allergy. 1991. V.21, ed.4, p.433-439.
- BECK, L.A.; LEUNG, D.Y. **Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses**. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000. v.106, p. 258-63.
- BENHAMOU, P.H. et al. **Ready to use house dust mites atopy patch test (HDM-Diallester), a new screening tool for detection of house dust mites allergy in children**. Paris: European Annals of Allergy Clinical Immunology. 2009. v.41, n.5, p.146-151.
- BOGUNIEWICZ, M. **Atopic dermatitis: beyond the itch that rashes**. Aurora: Immunology And Allergy Clinics of North America. 2005. v.25, ed.2, p.333-51.
- COCA, A. F.; COOKE, R. A. **On the classification of the phenomenon of hypersensitivities**. Washington: The Journal of Immunology. 1923, v.8, ed. 3, p.163-182.
- DARSOW, U. et al. **ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2010. v.24, ed.3, p.317-328. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>>. Acesso em: 11 jun. 2018.
- DARSOW, U. et al. **The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study**. Munchen: Allergy. 2004. v.59, p.1318-1323.
- DARSOW, U.; VIELUF, D.; RING, J. **Atopy patch tests with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardization**. Hamburgo: Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1995. v.93, p.677-684. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(95\)70172-9/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(95)70172-9/pdf)>>. Acesso em: 12 jun. 2018.
- DARSOW, U.; VIELUF, D.; RING, J. **Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study**. Hamburgo: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1999. v.40, ed.2 p.187-193.

DELEURAN, M. et al. **Purified Der p1 and Der p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy.** Hørsholm: Acta Derm Venereol. 1998. v.78, p.241-243.

DORTAS, S. D. J. et al. **Teste de contato atópico com aeroalérgenos: uma ferramenta promissora no diagnóstico da dermatite atópica.** Braz J Allergy Immunol. 2013. v.1, ed.1, p.65-70. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=15>. Acesso em: 11 jun. 2018.

DOU, X. et al. **Atopy patch test with house dust mite in Chinese patients with atopic dermatitis.** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016. v.30, ed.9, p.1522-1526.

EDSON, E.; VAN HAGE-HAMSTEN, M. **Death in anaphylaxis in a man with house dust mite allergy.** Int J Legal Med. 2003. v.117, ed.5, p. 229-301.

EDWARDS, K.P.; MARTINEZ, B.A. **Atopy patch testing for foods: a review of the literature.** Allergy Asthma Proc. 2014. v.35, ed.6, p. 435-443.

FUIANO, N. et al. **Diagnostic Performance of the Atopy Patch Test with Inhalant Allergens.** Milan: J Investig Allergol Clin Immunol. 2015. v. 25, ed. 1, p. 34-39. Disponível em: <<http://www.jiaci.org/issues/vol25issue1/4.pdf>> Acesso em: 11 jun. 2018.

FUIANO, N. et al. **Prevalence of positive atopy patch test in an unselected pediatric population.** Milan: Clinical and Molecular Allergy. 2015. v.13, p.2. Disponível em: <<https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12948-015-0011-2>>. Acesso em: 15 jun. 2018.

FUIANO, N. et al. **Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms.** Milan: Ann Allergy Asthma Immunol. 2008. v.101, ed.2, p.174-178.

FUIANO, N.; FUSILI, S.; INCORVAIA, C. **House dust mite-related allergic diseases: role of the skin prick test, atopy patch test and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy.** Milan: Eur J Pediatr. 2010. v.169, p.819-824.

FUIANO, N.; INCORVAIA, C. **Comparison of skin prick test and atopy patch test with dust mite extracts in patients with respiratory symptoms or atopic eczema dermatitis syndrome.** Milan: Allergy. 2003. v.58, ed.8, p.828.

FUIANO, N.; INCORVAIA, C. **The atopy patch test: it is time to redefine its significance?** Milan: Ann Allergy Asthma Immunol. 2011. v.106, ed.4, p.278-282.

GAFFIN, J.M.; PHIPATANAKUL, W. **The role of indoor allergens in the development of asthma.** Boston: Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009. v.9, p.26-135.

GULER, N.; KILERLERI, E.; TAMAY, Z. Ones U. **Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite.** Pediatr Allergy Immunol. 2005. v.17, p.346-350.

HANIFIN, J.M; RAJKA, G. **Diagnostic features of atopic dermatitis.** Acta Derm Venereol. 1980. v.92, p.44-47.

JURAKIC TONCIC, R.; LIPOZENCIC, J. **Role and Significance of atopy patch test.** Acta Dermatovenerol Croat. 2010. v.18, ed.1, p.38-55. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Role+and+Significance+of+atopy+patch+test.+&btnG=>>. Acesso em: 12 jun. 2018.

KUTLU, A. et al. **Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis.** Madrid: Allergol Immunopathol. 2013. v.41, p.369-373.

LIPOZENCIC, J.; WOLF, R. **The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies.** Clin Dermatol. 2010. v.28, p.38-44.

LIU, Y. et al. **Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis.** Clinical and Translational Allergy. 2017; v.7, p.41.

MITCHELL, E. et al. **Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis.** Londres: Lancet. 1982. v.1, p.127-30. Disponível em: <https://inbio.com/images/pdfs/9_Mitchell_Lancet_1982.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2018.

NECAS M. **Atopy patch testing with airborne allergens.** Acta Dermatovenerol APA. 2013. v.22, p.39-42. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/813f/029bdd52de3798dbd78f32a1a4cfef346fa0.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

PERONI, D. G. et al. **Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors.** Verona: Clin Exp Allergy. 2003. v.33, p.1349-1354.

PLATTS MILLS, T. A.; CHAPMAN, M. D. **Dust mites: Immunology. Allergic diseases and environmental control.** Charlottesville: J Allergy Clin Immunol. 1987. v.80, p.755-775. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(87\)80261-0/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(87)80261-0/pdf)>. Acesso em: 25 jun. 2018.

RING, J. et al. **The 'Atopy Patch Test' in Evaluating the Role of Aeroallergens in Atopic Eczema.** J Allergy Clin Immunol. 1989; v.82, p.195.

ROBERT, C.; KUPPER, T. S. **Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance.** Boston: N Engl J Med. 1999. v.341, p.1817-28.

RODRIGUES, R. et al. **Evaluation of patch test with airborne allergic agents in patients with atopic dermatitis.** São Paulo: Anais Brasileiros de Dermatologia. 2011. v.86, p.37-43. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/en_v86n1a04.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2018.

ROSTERNBERG, A.; SULZBERGER, M.B. **Some results of patch tests: a compilation and discussion of cutaneous reactions to about five hundred different substances, as elicited by over ten thousand tests in approximately one thousand patients.** New York: Arch Dermatol. 1937. v.35, p.433-454.

SAGER, N. et al. **House dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis frequency and lymphokine profile in the allergen patch test.** Germany: J Allergy Clin Immunol.1992. v.89, p.801-10. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(92\)90434-4/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(92)90434-4/pdf)>. Acesso em: 15 jun. 2018.

SHAH, D. et al. **Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach?** United Kingdom: J Allergy Clin Immunol. 2002. v.109, p.1012-1018. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(02\)00017-9/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(02)00017-9/pdf)>. Acesso em: 12 jun. 2018.

SPERGEL, J. M. et al. **Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice.** Boston: J Clin Invest. 1998. v.101, p.1614-22. Disponível em: <<https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/1000/1647/JCI9801647.pdf> >. Acesso em: 11 jun. 2018.

SPERGEL, J. M; PALLER, A. S. **Atopic dermatitis and the atopic march.** Chicago: J Allergy Clin Immunol. 2003. V.112, p.118-27. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)02370-4/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)02370-4/pdf)>. Acesso em: 15 jun. 2018.

TUPKER, R. A.; MONKY, de J. G.; COENRAADS, P. J. **House dust mite hypersensitivity, eczema, and other non-pulmonary manifestations of allergy.** Allergy.1998. v.53, p.92-96.

VAN REIJSSEN, F. C. et al. **Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of the Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis.** Florence: J Allergy Clin Immunol.1992. v.90, p.184-93. Disponível em: < [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(92\)90070-l/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(92)90070-l/pdf)>. Acesso em: 25 jun. 2018.

VAN VOORST VADER, P. C. et al. **Patch test with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological methods.** Acta Dermatol Venereol.1991. v.71, p.301-305.

VISITSUNTHORN, N. et al. Atopy patch test in children with atopic dermatitis. In: **Annals of Allergy, Asthma & Immunology.** Asthma and Immunology. v.117, p.668-673. 2016.

WISTOKAT-WULFING, A. et al. **Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis.** Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.1999. v.29, p.513-21.

WOLLENBERG, A.; VOGEL, S. **Pacth testing for Noncontact Dermatitis: The Atopy Patch Test for Food and Inhalants.** New York: Curr Allergy Asthma Rep. 2013. v.13, p.539-44.

WOLLENBERG, A. et al. **European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force.** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 May;30(5):729-47.

ZHAO, J.; Li, L. F. **Atopy Patch Test to Dermatophagoides Mix in a Self-selected Population in Beijing.** Beijing: Dermatitis. 2013. v.24, p.2.

ZOCK, J. P. et al. **Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II.** Barcelona: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 2006. v.118, p.682-690. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674906013637>>. Acesso em: 25 jun. 2018.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer nº 2.007.135 do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da relevância do atopy patch teste no diagnóstico da sensibilização a Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis em pacientes com dermatite atópica, rinite alérgica e asma

Pesquisador: INGRID PIMENTEL CUNHA MAGALHAES DE SOUZA LIMA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66005417.5.0000.5103

Instituição Proponente: SUPREMA SOCIEDADE UNIVERSITARIA PARA O ENSINO MEDICO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.007.135

Apresentação do Projeto:

A atopia é uma predisposição genética que leva o indivíduo a ter uma propensão a sofrer de uma ou mais doenças atópicas tais como asma alérgica, rinoconjuntivite alérgica e, ou dermatite atópica. A dermatite atópica (DA) é uma das primeiras manifestações, aparecendo em torno de 3 meses de idade, e predata o desenvolvimento das outras patologias alérgicas como rinite alérgica e, ou asma mais tarde. O atopy patch teste para aeroalérgenos é um método diagnóstico utilizado para determinar a causa etiológica de uma reação cutânea, principalmente indivíduos com suspeita de dermatite atópica. Pesquisas recentes demonstraram que há uma positividade também em pacientes com problemas alérgicos respiratórios como rinite e asma, que apresentam negatividade em testes diagnósticos como o teste cutâneo de leitura imediata (prick teste) e a dosagem de IgE específica in vitro, podendo ser este, uma ferramenta importante para a complementação diagnóstica.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Hipótese: Avaliar a relevância do atopy patch teste para ácaros no diagnóstico de patologias alérgicas como a dermatite atópica, a rinite alérgica e a asma.

Endereço: BR 040, Km 796
Bairro: Saúde ria CEP: 36.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-6055 Fax: (32)2101-6046 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 2.007.135

Objetivo Primário:

Objetivo Primário: Avaliar a positividade do atopy patch teste para ácaros em pacientes com rinite alérgica, e/ou asma com ou sem dermatite atópica e compará-lo com teste cutâneo de leitura imediata (prick teste), utilizado, atualmente, no diagnóstico dessas patologias alérgicas.

Objetivo Secundário:

Analisar e comparar a história clínica dos pacientes, por meio dos resultados do teste cutâneo de leitura imediata (prick test) ao Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis, e do atopy patch teste para aeroalérgenos também a esses três ácaros; Comparar a positividade dos dois testes, correlacionando positivities com a anamnese e sintomas clínicos; Verificar a positividade do APT específico para Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis na amostra estudada; e. Verificar a correlação entre os testes aplicados, e comparar as positivities de acordo com o diagnóstico clínico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Critério de Inclusão:

Pacientes de 2 a 60 anos de idade, com patologias alérgicas como dermatite atópica, rinite alérgica e /ou asma, que não estejam usando corticosteróides orais e tópicos, assim como antihistamínicos até uma semana antes dos testes.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do trabalho os pacientes que estiverem com menos de 2 anos e adultos acima de 60 anos também serão excluídos do trabalho. Os estudos apresentados falam muito sobre teste de contato a alimentos, mas analisaremos outro tipo de sensibilização (ácaros) e sua verdadeira utilidade no nosso meio.

Critério de Inclusão:

Pacientes de 2 a 60 anos de idade, com patologias alérgicas como dermatite atópica, rinite alérgica e /ou asma, que não estejam usando corticosteróides orais e tópicos, assim como antihistamínicos até uma semana antes dos testes.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do trabalho os pacientes que estiverem com menos de 2 anos e adultos acima de 60 anos também serão excluídos do trabalho. Os estudos apresentados falam muito sobre teste de contato a alimentos, mas analisaremos outro tipo de sensibilização (ácaros) e sua

Endereço: BR 040, Km 7,96
Bairro: Salgueira CEP: 36.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-6055 Fax: (32)2101-6046 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 2.007.135

verdadeira utilidade no nosso meio.

Riscos:

Esse teste, é um teste diagnóstico e, como demonstrado acima data do início do século passado. É um teste seguro que não leva a nenhum prejuízo ao ser humano, não invasivo, que consiste em colar na região dorsal do paciente uma fita com essas substâncias, para diagnóstico de doenças alérgicas.

Benefícios:

Os benefícios são conseguir diagnosticar de maneira segura e não invasiva qual a verdadeira etiologia de sua patologia alérgica, seja ela dermatite atópica, rinite alérgica ou asma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes serão submetidos ao teste cutâneo de leitura imediata a três ácaros:

Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis e

seus resultados serão analisados segundo a Academia Européia de Alergia e Imunologia

Clínica, em que uma pápula positiva deverá se de, no mínimo, 3 mm de

diâmetro. Nesse mesmo dia serão submetidos ao atopy patch teste também a essas

ácaros. A leitura do patch teste será realizada após 48 horas, e consiste na preparação purificada de

alérgenos em petrolatum, aplicada em finn chambers de diâmetro de 8mm em fita Scampor, em pele não

irritada, e não esfoliada, na parte superior das costas. Os resultados serão realizados de acordo com a

Academia Americana de Dermatologia para Atopy Patch teste, com uma escala que vai de: (+) reação leve

a (+++) reação forte. Somente reações de (++) ou (+++) serão consideradas para este estudo. Os pacientes

deste estudo serão agrupados em quatro grupos: pacientes que apresentam clinicamente somente

dermatite atópica (grupo I), pacientes com dermatite atópica e outra patologia alérgica respiratória associada

como rinite alérgica e/ou asma (grupo II), pacientes somente com patologias respiratórias como rinite

alérgica e/ou asma, sem dermatite atópica (grupo III), e pacientes com passado de dermatite atópica e com

sintomas respiratórios (grupo IV). A dermatite atópica será diagnosticada segundo critério de Hanifin e

Rajka e rinite alérgica e asma serão diagnosticadas segundo as orientações do Allergic Rhinitis and Its

Impact on Asthma (ARIA) guidelines.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de infraestrutura e concordância foram anexados. O TALE para o candidato menor de idade e ob

supervisão dos responsáveis e o TCLE para indivíduos maiores de 18 anos. Os termos estão bem descritos

e esclarecidos.

Endereço: BR 040, Km 7,96

Bairro: Saúde ra

CEP: 36.045-410

UF: MG

Município: JUIZ DE FO RA

Telefone: (32)2101-6055

Fax: (32)2101-6046

E-mail: cep@ufprma.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 2.007.135

JUIZ DE FORA, 07 de Abril de 2017

Assinado por:
Soraida Sozzi Miguel
(Coordenador)

Endereço: BR 040, Km 796
Bairro: Salgueiro CEP: 36.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-6055 Fax: (32)2101-6046 E-mail: cep@suprema.edu.br

Página 05 de 05

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ADULTO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “**Avaliação da relevância do atopy patch teste no diagnóstico da sensibilização a Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis em pacientes com dermatite atópica, rinite alérgica e asma**”. Nesta pesquisa pretendemos **Avaliar a positividade desses testes e compará-los com o teste cutâneo de leitura imediata que é o teste utilizado atualmente para diagnóstico dessas patologias.**

O motivo que nos leva a estudar é saber se este teste pode ser de valia como método diagnósticos para essas patologias alérgicas.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: O Sr. (a) **Teste de contato atópico e teste cutâneo de leitura imediata.** Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em riscos mínimos. A pesquisa contribuirá para **melhorar o diagnóstico etiológico das doenças alérgicas.**

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a). O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no consultório e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa pesquisa “**Avaliação da relevância do atopy patch teste no diagnóstico da sensibilização a Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis em pacientes com dermatite atópica, rinite alérgica e asma**”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do (a) Responsável

Assinatura do (a) Pesquisador

Dra. Ingrid Souza Lima
Endereço: Av Pasteur, 40/ 306
CEP: 30150290 / Belo Horizonte – MG
Fone: (31)997872306
E-mail: ingrid@souzalima.med.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES

O menor _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “**Avaliação da relevância do atopy patch teste no diagnóstico da sensibilização a Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e Blomia tropicalis em pacientes com dermatite atópica, rinite alérgica e asma**”. Nesta pesquisa, pretendemos **Avaliar a positividade desses testes e compará-los com o teste cutâneo de leitura imediata que é o teste utilizado atualmente para diagnóstico dessas patologias.**

O motivo que nos leva a pesquisar esse assunto é saber se este teste pode ser de valia como método diagnósticos para essas patologias alérgicas.

Para esta pesquisa adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): **Teste de contato atópico e teste cutâneo de leitura imediata.**

Para participar desta pesquisa, o menor sob sua responsabilidade não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, ele tem assegurado o direito à indenização. Ele será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. O (A) Sr. (a), como responsável pelo menor, poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação dele a qualquer momento. A participação dele é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a). O pesquisador irá tratar a identidade do menor com padrões profissionais de sigilo. O menor não será identificado em nenhuma publicação. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em **riscos mínimos**. A pesquisa contribuirá para **melhorar o diagnóstico etiológico das doenças alérgicas.**

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. O nome ou o material que indique a participação do menor não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5(cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no consultório a outra será fornecida ao Sr. (a).

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, responsável pelo menor _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas.

Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão do menor sob minha responsabilidade de participar, se assim o desejar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do (a) Responsável

Assinatura do (a) Pesquisador

Dra. Ingrid Souza Lima
Endereço: Av Pasteur, 40/ 306
CEP: 30150290 / Belo Horizonte – MG
Fone: (31)997872306
E-mail: ingrid@souzalima.med.br