

Testes cutâneos: têm utilidade diagnóstica?

ANDRÉA PIRES SOUTO*
ISABELE BERTA E ZARDO*
JORGE NEUMANN**
LUIZ CARLOS SEVERO***

SINOPSE

O teste cutâneo relacionado às doenças infecciosas tem sido utilizado com os seguintes propósitos: *epidemiológico*, para determinar a prevalência de uma infecção na população e sua distribuição geográfica; *diagnóstico*, para determinar se um indivíduo foi exposto ou não a um microorganismo patogênico; *prognóstico*, através da verificação da resposta imune frente a uma infecção e *imunológico*, para avaliar o estado imune.

O teste cutâneo é um procedimento importante para estudos epidemiológicos, porém há restrições quanto aos aspectos diagnósticos e prognósticos.

Os médicos devem estar cientes dos problemas técnicos e médicos da aplicação e correta interpretação dos resultados dos testes.

UNITERMOS: Teste cutâneo, Hipersensibilidade tardia, Triagem diagnóstica, Avaliação prognóstica.

ABSTRACT

Skin testing in infectious diseases has been used epidemiologically to determine prevalence and geographic distribution of specific infection; diagnostically to ascertain exposure of an individual to a pathogenic organism; prognostic, to verify if a normal immune response is present against an infection and immunologic to immune system evaluation.

Skin testing is a useful technique for epidemiologic investigations but play a small role in establishing diagnosis and prognosis of infections.

However, the physician must be cognizant of technical as well as medical problems to perform and interpret skin tests accurately.

KEY WORDS: *Skin test, Delayed-type hypersensitivity, Screening, Prognostic evaluation.*

INTRODUÇÃO

A inoculação intradérmica de um antígeno (teste cutâneo) provoca ou não uma reação na pele. Estas

podem ser do tipo imediato ou tardio. As manifestações de hipersensibilidade imediata são mediadas por IgE e as tardias são mediadas por células. A ausência de resposta pode significar que o indivíduo não foi sensibilizado ou que é anérgico.

Nas doenças infecciosas o teste cutâneo remonta aos tempos de Robert Koch (tabela 1). Desde então os testes cutâneos vêm sendo designados por epônimos (tabela 2). O teste cutâneo relacionado às doenças infecciosas tem em comum a deposição intradérmica de materiais biológicos relativamente específicos. Estes materiais são denominados "sensitinas" quando têm capacidade de promover uma reação cutânea em pacientes sensibilizados, mas não produzem tal sensi-

ANEXO 1

TABELA 1 — NÓTULA HISTÓRICA DO TESTE CUTÂNEO

1890	Koch	Descreve a resposta cutânea, em co-baia infectada pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
1891	Koch	Descobre a "tuberculina velha"
1908	Von Pirquet	Reconhece a reação cutânea como reação alérgica
1908	Von Pirquet	Descreve anergia em criança com sar-rampo
1909	Von Pirquet	Teste por contato
1910	Mantoux	Teste intradérmico
1942	Landsteiner	Reação cutânea é mediada por células específicas
1945	Chase	Transfere a hipersensibilidade cutânea com células de animal sensibilizado para animal imunologicamente virgem
1949	Lawrence	Transferência da hipersensibilidade em humano

ANEXO 2

TABELA 2 — EPÔNIMOS DE TESTES CUTÂNEOS

Doença	Epônimos
Tuberculose	Mantoux
Hanseníase	Mitsuda
Estreptococose	Schultz-Charlton
Difteria	Schick
Pneumococose	Francis
Hidatidose	Casoni
Sarcoideose	Kveim-Siltzbach

* Bolsista do CNPq; acadêmica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

** Diretor, Laboratório de Imunologia de Transplantes, Instituto Especializado em Pesquisa e Diagnóstico (IPD), Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA); Prof. de Imunologia, Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Clínica, ISCMPA-FFFCMPA.

*** Pesquisador 1C do CNPq; Prof. Livre-Docente, Titular, Doenças Infecciosas e Parasitárias, FFCMPA; Prof. Adjunto, FAMED/UFGRS.

bilidade (ex.: tuberculina) e "imunógenos" quando iniciam a resposta imune e podem evocar uma reação cutânea (ex.: polissacarídeo capsular pneumocócico) (1).

A utilização mais freqüente do teste cutâneo é para detectar hipersensibilidade tardia ou hipersensibilidade específica mediada por células (1). Também é utilizado para avaliar hipersensibilidade imediata a antibiótico, detectar infecção e para avaliar a resposta imune. A seguir avaliaremos criticamente as aplicações e limitações destes testes na prática médica, principalmente no que se refere à hipersensibilidade tardia associada às doenças infecciosas.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A imunidade celular pode também ser chamada de hipersensibilidade do tipo tardio. Os dois termos se referem ao mesmo fenômeno e são empregados conforme o efeito seja benéfico ou deletério (2).

Os linfócitos T são estimulados apenas quando antígenos processados pelas células apresentadoras de antígenos (CAA) — macrófagos — são oferecidos na forma de fragmentos peptídicos ligados às proteínas do Complexo Principal de Histo compatibilidade na superfície das CAA (3).

Mesmo um pequeno número de células T ativas resulta na produção de quantidade significativa de linfocinas, capazes de recrutar um grande número de linfócitos T específicos para este antígeno, além de células responsáveis pela montagem e amplificação da resposta inflamatória. Entre as células atraídas para o local encontram-se granulócitos, monócitos, basófilos e linfócitos T e B. A ativação dos macrófagos pelas linfocinas aumenta a sua capacidade fagocítica e bactericida. Uma eficiente vasodilatação é gerada, o que facilita o aporte de mais células ao local. O sistema da coagulação é ativado, de modo que a fibrina passa a ser depositada no local, contribuindo para a localização da reação e dando-lhe a induração característica (3).

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

A hipersensibilidade tardia é um processo dinâmico com aporte e saída de células imunocompetentes. A primeira manifestação é o **eritema**, que surge nas primeiras 12 horas (reação imediata). A **induração** aparece 24 horas após a provocação intradérmica e tem pico máximo em 48 a 72 horas (reação tardia). O eritema resulta de uma dilatação secundária à liberação de aminas vasoativas e a induração caracteriza-se pela presença de monócitos e linfócitos, CD4+ e CD8+, predominando as células T auxiliares na proporção de 2:1 a 5:1 (4).

LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

O teste cutâneo tem sido utilizado para estimar a prevalência e a distribuição geográfica de doenças granulomatosas específicas (5), tais como tuberculose, paracoccidiodomicose e histoplasmose (1).

Para os estudos epidemiológicos, os testes cutâneos devem ser considerados elementos importantes, pois a percentagem de positividade de tais testes permite identificar as áreas endêmicas de determinadas infecções (5).

Contudo, o fator limitante destes inquéritos epidemiológicos está relacionado à falta de padronização dos antígenos utilizados. Idealmente, um teste antigênico deve ser idêntico de um lote para outro, o que é biologicamente impossível (6). De qualquer maneira, a comparação entre dados obtidos em um levantamento epidemiológico é favorecida quando são utilizados antígenos provenientes de uma mesma fonte.

Como regra, os testes cutâneos não estão disponíveis comercialmente, principalmente no que concerne a viroses e parasitoses (1).

TRIAGEM DIAGNÓSTICA

Há cinco tipos de testes imunológicos utilizados em microbiologia clínica: 1) teste cutâneo; 2) detecção de anticorpos circulantes; 3) detecção de antígenos (antigenemia, antigenúria, antigenorraquia); 4) análise de exoantígenos; 5) visualização de microorganismos pela microscopia imunofluorescente, direta ou indireta. Deles, o teste cutâneo é o de menor valor diagnóstico (7).

A demonstração de um teste cutâneo positivo oferece evidência presuntiva de que o indivíduo foi imunizado, não distinguindo entre infecção adquirida no passado ou presente ou até mesmo a aplicação de uma vacina, por exemplo BCG, na tuberculose. Além disso, em infecções com envolvimento sistêmico há uma demora de 4 a 6 semanas para o desenvolvimento da hipersensibilidade tardia (5).

A documentação de conversão do negativo para o positivo é evidência presuntiva de infecção recente na ausência de vacinação prévia (5); contudo, isso pode dever-se ao efeito *booster*, ou seja, exacerbação de uma reação anteriormente tênue (5,8,9).

AValiação Prognóstica

O teste cutâneo tem valor prognóstico na tuberculose, hanseníase e micoses sistêmicas (1,10,11). A conotação prognóstica é dada, por exemplo, quando ocorre uma viragem positiva durante a terapêutica específica, configurando uma boa reação do organis-

mo contra o agente invasor. Tem sido relatado que pacientes com tuberculose avançada falham em manifestar uma reação cutânea, existindo uma clara tendência à conversão do negativo para o positivo após o sucesso terapêutico (12). Na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), a presença de anergia foi sugerida como o principal determinante para estadiar a infecção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (5). Na hanseníase, uma vez firmado o diagnóstico, o valor do teste cutâneo restringe-se à identificação da forma virchowiana ou tuberculóide com a respectiva conotação prognóstica. Nas micoses sistêmicas as provas cutâneas com os agentes específicos contribuem para estabelecer o prognóstico de cada caso (10,11). Assim nas formas graves e evolutivas, as reações intradérmicas apresentam-se negativas (**pólo anérgico**) e nas formas benignas, autolimitadas, as provas cutâneas são positivas (**pólo hiperérgico**) (13).

AVALIAÇÃO DO ESTADO IMUNOLÓGICO

A positividade de um teste cutâneo indica um sistema imune mediado por células intacto (5). Além disso, o teste cutâneo é um método rápido, barato e facilmente realizável para avaliação de certos tipos de reações imunológicas (8). Para o estudo "in vivo" da imunidade celular utilizam-se toxóide tetânico, toxóide diftérico, candidina, estreptoquinase-estreptodona-se, bem como tuberculina (5,14).

Contudo, problemas técnicos, certas condições patológicas e/ou terapias podem interferir no resultado de um teste cutâneo e rotular falsamente um indivíduo como anérgico (5).

LIMITAÇÕES DO TESTE CUTÂNEO

O teste cutâneo tem sido aplicado em viroses, bacterioses, micobacterioses, micoses, protozooses e helmintoses. O resultado é considerado positivo, para a maioria das doenças, quando apresenta uma reação com área de endurecimento igual ou maior que 5mm; já na tuberculose este valor é 10mm. Contudo a valorização do teste depende de fatores técnicos, utilização de antígenos padronizados e leitura correta (tabela 3). Degradação da preparação antigênica por exposição à luz ou calor, contaminação bacteriana da solução teste, concentração inadequada, adsorção do antígeno às paredes do frasco e inoculação subcutânea são causas não raras de resultados falsos. Além disto, é necessário um mínimo de treinamento para a leitura e interpretação do resultado (8).

Aspecto limitante do teste cutâneo relaciona-se com a possibilidade de comprometer a avaliação sorológica, abolindo desta forma os elementos que

ANEXO 3
TABELA 3 — PREPARAÇÕES ANTIGÊNICAS RECOMENDADAS

Doença	C	Preparação
Aspergilose	+	Antígeno somático metabólico
Tuberculose	+	Filtrado de cultivo purificado
Histoplasmose	+	Filtrado de cultivo somático
Coccidioidomicose	+	Filtrado somático e esferulina
Paracoccidioidomicose	—	Polissacarídeo padronizado

C = disponibilidade comercial

desempenham importante papel diagnóstico e prognóstico. A aplicação de antígeno intradérmico antes de um teste para detecção de anticorpos pode produzir uma falsa elevação nos títulos de anticorpos na fixação do complemento ou positivar uma imunodifusão (15). Por este motivo, a colheita do soro deve preceder a aplicação de teste cutâneo.

Por razões não completamente estabelecidas, algumas situações induzem um estado de depressão inespecífica da imunidade celular, levando a uma ausência de resposta a uma bateria de testes cutâneos corretamente realizados (16). Esta falta de resposta é conhecida como anergia e, dependendo da condição associada, pode ser temporária ou permanente. Com o advento da pandemia de infecção pelo HIV, a SIDA ficou sendo a principal causa de anergia, juntamente com outras infecções virais, ou até mesmo decorrente de vacinação (tabela 4). Doenças do sistema imune caracteristicamente acarretam diminuição da resposta cutânea a diferentes antígenos, tanto as congênicas como as adquiridas (tabela 5). A infecção quando grave pode ocasionar situação de anergia (tabela 6). Por outro lado, situações fisiológicas (gravidez, extremos de idade), alteração no estado nutricional (desnutrição, hipovitaminose B6), tratamentos (cirurgia, radioterapia), colagenoses, doenças hepáticas (cirrose alcoólica e cirrose biliar), doenças de etiologia desconhecida (sarcoidose e doença de Crohn), alterações metabólicas (uremia, diabetes) e alterações hematológicas (anemia, leucocitose) podem também ocasionar anergia.

ANEXO 4
TABELA 4 — ANERGIA RELACIONADA A VÍRUS

Virose	Infecção	Vacina
Caxumba	+	+
Febre amarela		+
HIV	+	
Influenza	+	
Mononucleose infecciosa	+	
Poliomielite		+
Rubéola	+	+
Sarampo	+	+
Varicela	+	
Variola		+

Nota: O sinal "+" significa possibilidade de desenvolvimento de anergia, via infecção natural ou via vacina.

ANEXO 5
TABELA 5 — ANERGIA DEVIDO A IMUNODEFICIÊNCIAS

Doenças	Apresentação	Anergia (%)
Coccidioidomicose	Pulmonar aguda	< 10
	Pulmonar crônica	30-75
	Disseminada	30-70
Histoplasmose	Pulmonar aguda	< 10
	Leismaniose	
	Cutânea	< 10
	Mucocutânea	< 10
Hanseníase	Cutânea difusa	> 90
	Visceral	> 90
	Tuberculóide	< 20
Tuberculose	Dimorfa	40-100
	Virchowiana	> 80
	Disseminada	50-70
Paracoccidioidomicose	Pulmonar	10-20
	Disseminada	50-70
	Assintomática	< 10
Paracoccidioidomicose	Pulmonar progressiva	30-55
	Disseminada	> 70
	Assintomática	< 10

ANEXO 6
TABELA 6 — ANERGIA EM INFECÇÕES GRANULOMATOSAS

Doenças	Apresentação	Anergia (%)
Coccidioidomicose	Pulmonar aguda	< 10
	Pulmonar crônica	30-75
	Disseminada	30-70
Histoplasmose	Pulmonar aguda	< 10
	Leismaniose	
	Cutânea	< 10
	Mucocutânea	< 10
Hanseníase	Cutânea difusa	> 90
	Visceral	> 90
	Tuberculóide	< 20
Tuberculose	Dimorfa	40-100
	Virchowiana	> 80
	Disseminada	50-70
Paracoccidioidomicose	Pulmonar	10-20
	Disseminada	50-70
	Assintomática	< 10
Paracoccidioidomicose	Pulmonar progressiva	30-55
	Disseminada	> 70
	Assintomática	< 10

Além disto, o teste cutâneo é limitado pelas complicações, embora estas sejam raras. Anafilaxia sistêmica já foi descrita, mas se desconhece se havia infecção associada. Também foi descrito o desenvolvimento de feohifomicose cutânea como complicação do teste cutâneo em paciente infectado por HIV (17).

CONCLUSÕES

Os resultados dos testes cutâneos, pela falta de especificidade, não são suficientes para estabelecer o

diagnóstico de uma doença infecciosa. No entanto, continuam sendo aplicados na prática médica (13).

Possuem valor prognóstico em infecções granulomatosas (1), também sendo úteis para estadiar a infecção por HIV (5). Além disso, são utilizados para estimular a prevalência e a distribuição geográfica de doenças específicas (5).

Na avaliação imunológica têm as vantagens de viabilidade, rapidez e baixo custo (8), sendo largamente usados, uma vez que testes cutâneos positivos representam um sistema imunológico celular intacto (5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DUNCAN WC. Skin test. In: HOEPRICH PD & JORDAN MC, eds. Infectious Diseases, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1989, 175-82.
- TERR, A. Mechanisms of inflammation. In: STITES D & TERR A, eds. Basic and Clinical Immunology, Connecticut: Lange, 1991, 131-140.
- MALE D, CHAMPION B, COOKE A et al. Antigen processing and presentation. In: MALE D, CHAMPION B, COOKE A, eds. Advanced Immunology, JB Lippincott Co, 8.1-8.20, 1991.
- DEEPE Jr GS. Skin testing. In: GORBACH SL, BERTLETT JG & BLACKLOW NR, eds. Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders Co, 139-43, 1992.
- PHAIR JP. Delayed hypersensitivity skin testing: uses and pitfalls. Cur Clin Top Infect Dis, 9:215-21, 1988.
- SAROSI GA, CATANZARO A, DANIEL TM et al. Clinical usefulness of skin testing in histoplasmosis, coccidioidomycosis, and blastomycosis. Am Rev Resp Dis, 138:1081-2, 1988.
- THOMPSON R. Immunological tests. In: SCADDING G, MALE D, ROITT, I eds. Clinical Immunology. London: Gower Medical Publishing, 1991, 30.1-30.15.
- AHMED AR & BLOSE DA. Delayed-type hypersensitivity skin-test. Arch Dermatol, 119:934-45, 1983.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. The tuberculin skin test. Am Rev Resp Dis, 124:356-63, 1981.
- RESTREPO A. Immune response to Paracoccidioides brasiliensis in human and animal host. In: MCGINNIS MR, ed. Cur Med Mycol. New York: Springer-Verlag, 1988, 239-77.
- WHEAT LF. Diagnosis and management of histoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 8:480-90, 1989.
- SEATON A, SEATON D & LEITCH AG. The pathogenesis, epidemiology and prevention of tuberculosis. In: CROFTON & DOUGLA'S. Respiratory Diseases. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Pub, 1989, 367-94.
- LEVINSON RS. Fungal skin tests — useless, but used. Intern J Dermatol, 18:295-6, 1979.
- SBARBARO JA. Tuberculin test. A re-emphasis on clinical judgement. Am Rev Resp Dis, 132:177-8, 1985.
- KAUFMAN L, TERRY RT, SCHUBER JH et al. Effects of a single histoplasmin skin test on the serological diagnosis of histoplasmosis. J Bacteriol, 94:798-803, 1967.
- BRODY N. Laboratory tests to evaluate the immune system. Intern J Dermatol, 20:301-13, 1981.
- DRABICK JJ, GOMATOS PJ & SOLIS JB. Cutaneous cladosporidiosis as a complication of skin testing in a man positive for human immunodeficiency virus. J Am Acad Dermatol, 22:135-6, 1990.