



ARTIGO ORIGINAL

Efeito da anestesia tópica sobre as reações imediatas aos testes cutâneos com alérgeno

Allergy skin testing after topical anesthesia

Flávio P. Ferrari¹, Néelson A. Rosário Filho², Adriana V. Schmidt¹

Resumo

Os testes cutâneos alérgicos de leitura imediata são o principal recurso clínico para diagnóstico das doenças atópicas. Para alguns pacientes, especialmente crianças, a aplicação dos testes por via intradérmica pode causar apreensão e dor. O EMLA (*eutectic mixture of local anaesthetics*) é um anestésico tóxico eficaz e seguro que, se aplicado antes do procedimento, diminuiria esses inconvenientes.

Verificamos a ação do EMLA sobre a reação cutânea imediata à punção com antígenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e com histamina. As reações foram avaliadas pela medida dos diâmetros das pápulas e dos eritemas, pela rapidez do surgimento da reação e pela variação da temperatura cutânea no local.

A aplicação do EMLA, durante 1 hora, retardou significativamente o início da reação ao teste com antígeno (129%) e histamina (101%); diminuiu a intensidade da pápula em 33% e 15%; além de reduzir a variação de temperatura local no 3º minuto em 55% e 80%, respectivamente, após o teste com antígeno e com histamina.

A anestesia tópica interfere provavelmente na ação da histamina liberada durante a reação alérgica, reduzindo a intensidade da resposta e falseando a interpretação do teste cutâneo. Portanto, a anestesia tópica com EMLA não deve ser utilizada para prevenção da dor provocada por testes alérgicos.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4):215-220: EMLA, testes alérgicos, anestesia tópica.

Introdução

Os testes cutâneos de leitura imediata são a maneira mais rápida e mais fácil para se determinar a presença de anticorpos IgE específicos¹. A introdução do antígeno na pele é acompanhada da união deste com duas moléculas de IgE, ligadas a receptores de alta afinidade na membrana dos mastócitos. Em consequência da união do antígeno

Abstract

Immediate skin test reactions are the hallmark of atopic diseases. EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) is a local anesthetic that reduces the pain and apprehension for skin testing. We studied EMLA effects on the skin prick test with allergen and histamine. Reactions were evaluated by means of wheal and flare crossed diameters, speed of reaction and local temperature changes. One hour occlusion dressing with EMLA significantly delayed the beginning of reaction with antigen (129%) and histamine (101%). It decreased wheal diameter (33% and 15%) as well as local temperature variation (55% and 80%) respectively with antigen and histamine.

Local anesthesia with EMLA probably interferes with histamine action and reduces the immediate skin test reaction. Therefore, it should not be used to reduce the pain of allergy skin testing.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4):215-220: EMLA, allergy skin tests, topical anesthesia.

com a IgE específica, ocorre liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios.

À ação direta dos mediadores, somam-se reflexos neuronais, surgindo a reação típica de pápula com halo de eritema e prurido, cuja intensidade máxima ocorre em 15 minutos. Em alguns indivíduos com níveis séricos elevados de anticorpos IgE específicos e reações imediatas intensas, estas podem ser seguidas de uma inflamação local 6 a 12 horas depois².

1. Pós-graduandos em Pediatria.

2. Professor Adjunto Departamento de Pediatria.

Serviço de Alergia e Imunologia - Depto. de Pediatria - HC - UFPr.

A intensidade da reação pode ser registrada medindo-se o maior diâmetro da pápula ou do eritema e o diâmetro perpendicular a este³. A rapidez com que se desenvolve a reação correlaciona-se com a presença de anticorpos IgE específicos no soro⁴. Outro método objetivo para avaliação da resposta ao teste alérgico é a medida da variação da temperatura cutânea local, causada pela vasodilatação que ocorre devido à ação farmacológica dos mediadores químicos⁵.

Em crianças, o teste causa apreensão e dor, dificultando o procedimento, que exige colaboração por parte do paciente. Uma maneira de contornar esse problema seria o uso de uma substância que aliviasse o inconveniente da dor, particularmente nas crianças menores.

O EMLA (*eutectic mixture of local anaesthetics*) é uma emulsão óleo/água de lidocaína e prilocaína na proporção de 1:1. É um anestésico local em forma de creme indicado em procedimentos dermatológicos e alérgicos para minimizar o desconforto da dor⁶.

Avaliamos os efeitos do EMLA na reação alérgica imediata à puntura com antígeno e na reação local à histamina.

Pacientes e Métodos

Foram estudados 30 asmáticos atópicos, com teste cutâneo fortemente positivo com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*, e acompanhados regularmente no ambulatório de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da UFPR. Os pacientes não estavam em uso de anti-histamínicos nos 30 dias que antecederam ao estudo e foram avaliados em dois dias consecutivos.

Todos os pacientes e seus responsáveis foram informados dos objetivos do trabalho e deram consentimento por escrito. O trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética Médica do HC-UFPR.

No primeiro dia do estudo, os pacientes foram submetidos a teste cutâneo por puntura com extrato de *D. pteronyssinus* na concentração de 5.000 UA (unidades de alergia), aplicado na face anterior do antebraço direito, na direção do punho à fossa antecubital, com distância de 5 cm entre os locais de aplicação. Foram utilizados puntores descartáveis. As gotas de antígeno foram retiradas do local do teste com algodão seco, 2 minutos após a puntura. O extrato alergênico foi obtido de Hollister-Stier, Spokane, USA como concentrado glicerinado a 10.000 UA. As diluições foram preparadas em solução fisiológica com fenol a 0,4% e glicerina a 50%.

Imediatamente após a puntura, um cronômetro era ativado, para registro do tempo de aparecimento do prurido local. O início do prurido era referido pelo paciente e anotado em segundos. No tempo 3, 6, 9 e 12 minutos foi feita a leitura da temperatura cutânea no local da aplicação, na região do eritema imediatamente adjacente à pápula; e também foi feita no mesmo local do membro contralateral. Para essa leitura foi utilizado um termôme-

tro cutâneo elétrico (ELAB, COPENHAGUEM), que funciona por alteração na resistência elétrica em um plano específico da pele e expressa a temperatura em graus Celsius. A diferença das temperaturas entre o membro da aplicação do antígeno e o contralateral foi anotada a cada leitura.

No 12º minuto, procedeu-se a medição da pápula e do eritema. A média entre o maior diâmetro e o diâmetro perpendicular a este foi expressa em milímetros.

Foi realizado teste cutâneo também por puntura com solução de Histamina a 10 mg/ml (Ifidessa, Aristegui). A aplicação foi feita na face anterior do antebraço esquerdo, e foi acionado o cronômetro. O tempo de surgimento do prurido (em segundos) era referido pelo próprio paciente; a temperatura cutânea local aferida aos 3, 6 e 9 minutos, na área de eritema adjacente à pápula, e com o controle realizado no mesmo antebraço em região mais próxima ao punho. No 10º minuto a pápula e o eritema foram medidas pela média entre o maior diâmetro e o perpendicular a ele. A reação com histamina se estabelece mais rapidamente que com o antígeno, razão de ter sido interpretada em 10 minutos e com antígeno em 12 minutos⁴.

No dia seguinte, os pacientes recebiam aplicação do anestésico EMLA, com uma camada de 2 mm do creme em área aproximada de 20x10 cm, recoberta pelo adesivo por 1 hora nos dois antebraços. Embora os testes tenham sido realizados em dias diferentes e sem nenhum recurso para manutenção da temperatura ambiente, a mesma foi verificada e não apresentou variação nos dias do estudo. Após a retirada do material, 20 minutos era o tempo necessário para que a temperatura da pele voltasse ao normal e desaparecesse a palidez que ocorre logo após a aplicação do anestésico. A partir desse momento todo o procedimento era repetido, com as mesmas doses, locais de aplicação, tempo de leitura da temperatura e critérios de medida da reação final.

Análise Estatística

Para análise dos resultados foram utilizados o teste *t* de Student para amostras pareadas, e o teste de correlação de Spearman.

Resultados

Características dos pacientes

A idade média era de 10,9 anos com limites entre 6,6 e 15,7 anos; 18 eram do sexo feminino, 16 do sexo masculino e 20 pacientes apresentavam Rinite Alérgica Perene, associada ao quadro de Asma.

Tempo para início da reação

O tempo de início da reação cutânea pelo antígeno, referido pelo paciente quando surgia prurido no local do teste, foi significativamente mais prolongado quando aplicado o EMLA. A média do tempo de surgimento do prurido foi de 41,3±15,8 segundos, com limites variando

de 15 a 95 segundos. Com o anestésico, esse tempo aumentou para 94,5±58,2 segundos, com limites entre 40 a 288 segundos (p < 0,001), correspondendo a um aumento de 129% no tempo de início da reação (tabela 1).

Variação da temperatura local

A variação da temperatura cutânea no local do teste com antígeno, comparada ao mesmo local do membro contra lateral não estimulado, foi significativamente menor após o uso do anestésico (tabela 1). No 3º minuto a reação alérgica aumentou a temperatura em 1,06±0,64°C. Esta diferença, após aplicação do EMLA, sofreu diminuição de 55%, para 0,48±0,65°C (p < 0,001). No 6º minuto, a diferença entre os membros foi de 1,73±0,65°C sem EMLA e de 1,19±0,59°C com EMLA, queda de 31% (p < 0,001). Aos 9 minutos a diferença foi de 2,02±0,67°C antes e 1,51 ± 0,82 após EMLA, com diminuição de 25% (p = 0,008). No 12º minuto, a variação da temperatura no local do teste com e sem anestésico não foi significativa, mantendo-se em 2,02±0,75°C sem EMLA e atingindo 1,76±0,76°C com anestésico, diminuição de 13% (p= 0,162).

Diâmetro médio das pápulas e dos eritemas

A intensidade da reação alérgica imediata também foi significativamente menor com uso do anestésico (figura 1). A média dos diâmetros da pápula foi 7,7±2,5mm sem EMLA e 5,2±1,6 com anestésico, com redução de 33% (p < 0,001). A média dos eritemas sofreu redução de 30% com o anestésico, de 30,3±7,6 mm de diâmetro para 21,4±8,7 mm (p<0,001).

Havia correlação significativa entre os diâmetros das pápulas e os diâmetros dos eritemas (rs= 0,46; p = 0,006).

Os resultados obtidos com o teste por puntura com histamina 10mg/ml também sofreram alterações (tabela 2). O tempo de surgimento do prurido aumentou 101%, de 27,0±14,0 segundos para 54,2±32,2 segundos após tratamento (p < 0,001).

A variação da temperatura entre o local do teste e o membro contralateral foi de 0,98±0,62°C no 3º minuto, e 0,20±0,73°C após EMLA, ou seja, queda de 80% (p < 0,001). No 6º minuto, a diferença entre ambos foi

1,38±0,52°C sem EMLA, e após seu uso 0,83 ± 0,57°C (p < 0,001). No 9º minuto, a variação sem anestésico foi de 1,43±0,52°C e, com anestésico, 0,95±0,52, diminuindo 33% (p < 0,001).

A intensidade da reação cutânea pela puntura com histamina foi verificada 10 minutos após o procedimento, e comparada antes e após anestesia tópica (figura 1). O diâmetro das pápulas reduziu de 5,4±1,2mm para 4,5±0,9mm, diferença de 15% (p = 0,003). O eritema variou de 26,5±5,2mm de diâmetro para 17,2±6,6mm, diminuição de 35% (p < 0,001).

Discussão

O teste cutâneo é o principal método para diagnóstico de alergia, pela facilidade pela rapidez de execução. A introdução de antígeno na pele, através da puntura, desencadeia imediatamente a reação alérgica, com liberação de mediadores químicos, principalmente a histamina². A reação se acompanha de pápula e eritema, que podem ser usados na avaliação do resultado final do teste por meio da aferição de seu diâmetro médio^{3,7}.

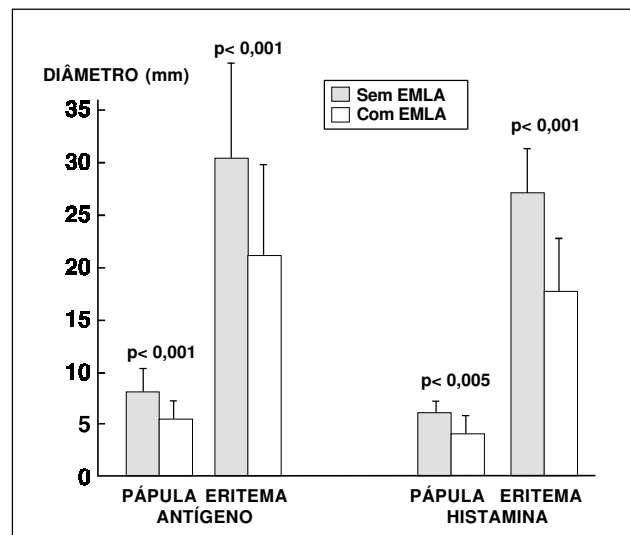


Figura 1 - Diâmetro das pápulas e dos eritemas após teste com extrato de *D. pteronyssinus* (5.000 UA) e com histamina 10 mg/ml, representados por média e desvio padrão

Tabela 1 - Efeito da anestesia tópica sobre a variação de temperatura, tempo de aparecimento do prurido e diâmetro médio das pápulas e eritemas na reação à puntura com antígeno de *D. pteronyssinus* 5.000 UA (n = 30). #

	DT3	DT6	DT9	DT12	Prurido (seg)	Pápula (mm)	Eritema (mm)
Sem EMLA	1,06±0,64 (-0,3/2,4)	1,73±0,68 (0/3,2)	2,02±0,67 (0,2/3,4)	2,02±0,76 (0,5/3,6)	41,3±15,8 (15/95)	7,69±2,53 (4/15)	30,3±7,6 (18/49)
Com EMLA	0,48±0,65* (-0,8/1,5)	1,19±0,59* (-0,1/2,4)	1,51±0,82** (0/3,4)	1,76±0,76 (0,6/3,4)	94,5±58,2* (40/288)	5,16±1,56* (2,5/8,5)	21,4±8,7* (6/36)

DT = diferença da temperatura cutânea local (°C) 3, 6, 9 e 12 minutos após o teste.

* = p<0,001 ** = p< 0,01. Teste t de Student. # = valores expressos em média ± DP; () valores limites.

Tabela 2 - Efeito da anestesia tópica sobre a variação de temperatura, tempo de aparecimento do prurido e diâmetro médio das pápulas e eritemas na reação à puntura com histamina 10 mg/ml (n = 30). #

	DT3	DT6	DT9	Prurido (seg)	Pápula (mm)	Eritema (mm)
Sem EMLA	0,98±0,62 (-0,1/2,3)	1,38±0,52 (0,4/2,6)	1,43±0,52 (0,4/2,8)	27,0±14,0 (11/54)	5,4±1,2 (3,5/8,5)	26,5±5,2 (19/39)
Com EMLA	0,20±0,73* (-1,7/19)	0,83±0,57* (-0,1/2,4)	0,95±0,52* (0,1/2,2)	54,2±32,2* (12/151)	4,5±0,9** (2,5/6,0)	17,2±6,6* (5/24,5)

DT = diferença da temperatura cutânea local (°C) 3, 6 e 9 minutos após o teste.

* = p<0,001

** = p< 0,01.

Teste t de Student.

= valores expressos em média ± DP; () valores limites.

O EMLA é uma mistura óleo-água, com partes iguais de lidocaína e prilocaína, com baixa absorção sistêmica, o que lhe confere alto grau de segurança⁶. Tem sido utilizado como anestésico tópico para procedimentos dolorosos de pele, venopunção, retirada de verrugas e injeções profundas e freqüentes (como em quimioterapia para pacientes hematológicos), punção de artérias, canulação em hemodiálise e punção lombar⁸.

O uso do EMLA no teste cutâneo alérgico não está bem estabelecido. Wolf e cols.⁹ realizaram teste intradérmico em ambos os braços de 40 crianças, com aplicação por 1 hora do EMLA antes do teste em um braço, enquanto o outro não recebia tratamento. Os testes foram realizados simultaneamente, e os resultados não mostraram diferenças entre o membro tratado e o não tratado, tanto com histamina quanto com antígeno. O critério utilizado foi o resultado final da reação avaliado através da pápula e do eritema.

O efeito do EMLA nas reações cutâneas à histamina e a antígeno de pólen foi testado por Pipkorn e Anderson¹⁰, que encontraram redução somente do eritema e não da pápula. As reações foram medidas com auxílio de microcomputador.

No presente trabalho, o teste foi por puntura, e os critérios para avaliação da influência do anestésico incluíram, além do diâmetro médio da pápula e eritema, o tempo de início da reação (referido pelo paciente quando surgia o prurido) e também a variação da temperatura cutânea no local do teste, comparando essa variação com o mesmo local do membro contra lateral, em tempos diferentes. Isso permitiu o acompanhamento da evolução da reação.

Os testes cutâneos alérgicos podem ser por via intradérmica e/ou epicutânea. As técnicas diferem primariamente na quantidade do antígeno e na profundidade na qual ele é colocado. Todas as técnicas produzem resultados semelhantes e, na avaliação do grau de sensibilização do paciente, ambas têm valor, pois o mecanismo da reação é o mesmo³.

A aferição da temperatura cutânea como método obje-

tivo para avaliar o teste cutâneo foi preconizado por Hammarlund e cols.¹¹, que usaram diferentes métodos para avaliar o fluxo sanguíneo na pele após testes cutâneos. Os autores mostraram que a medida da temperatura cutânea se compara a outros métodos mais sofisticados, como a medida do fluxo sanguíneo por *doppler*.

A medida direta da temperatura cutânea é rápida, acurada e, principalmente, reprodutível⁵. A variação da temperatura cutânea local nos 3 primeiros minutos é semelhante com antígeno (1,06±0,64° C) ou com histamina (0,98±0,62), sugerindo que a histamina é o principal mediador inflamatório nas fases iniciais da resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.

A variação da temperatura foi significativamente menor no local da reação após o uso do anestésico. No 3° minuto, já existia uma diferença importante na variação da temperatura quando o teste era realizado com e sem aplicação do EMLA. Essa diferença era ainda mais significativa no 6° minuto, mostrando a interferência na evolução da reação inflamatória com uso do anestésico. No 9° minuto, a diferença continua significativa, porém não o é no 12° minuto, sugerindo que o pico da reação se dá entre esse tempo e também que o anestésico torna a reação mais lenta, pois a temperatura continua subindo com o anestésico entre o 9° e 12° minuto, o que não ocorre quando ele não é usado.

Embora, no 12° minuto, a diferença na variação da temperatura não fosse importante, a pápula e o eritema, medidos nesse momento, foram significativamente menores quando o EMLA era usado.

Os resultados de nosso trabalho mostraram aumento significativo no tempo de surgimento do prurido, o que se deve à própria ação analgésica do EMLA em terminações nervosas e também à sua ação na reação alérgica. A ação provável do EMLA não foi sobre o reflexo neurogênico da resposta tríplice de Lewis que produz o eritema, pois interferiu também no diâmetro da pápula, que, por sua vez, é resultado da vasodilatação e do aumento da permeabilidade capilar.

A correlação entre pápula e eritema indica uma associação entre estas variáveis e, conseqüentemente, que ambas sofreram a ação da droga, e não apenas uma delas. Harper e cols.¹² verificaram com EMLA a diminuição do eritema na periferia da injeção de histamina, mas não do eritema e do edema no local da injeção onde o mediador age diretamente na microvascularização cutânea.

Os resultados são semelhantes tanto com antígeno quanto com histamina, o que sugere que a ação do anestésico não seja em nível de receptores ou de mediadores da reação, mas sim que altere os mecanismos de vasodilatação presentes na reação inflamatória, que são responsáveis pela modificação da cor e da temperatura na pele. Estudos *in vitro* indicam que os anestésicos locais diminuem a secreção de mediadores químicos de mastócitos, provavelmente inibindo o fluxo transmembrana de Cálcio. Embora este efeito não tenha sido demonstrado em humanos, poderia justificar os nossos achados nas reações com o alérgeno^{13,14}.

Bjerring e cols.¹⁵ mostraram com EMLA uma resposta bifásica na vascularização da pele. Se aplicado por 1 hora, a pele empalidece por vasoconstrição; e, após aplicação prolongada (> 2 horas), ocorre vasodilatação, com eritema. A aplicação prolongada de EMLA não tem efeito sobre a pápula, mas reduz o prurido local e extingue o halo de eritema. A redução do eritema correlaciona-se ao nível de analgesia, refletindo interferência na resposta cutânea à inflamação neurogênica¹⁶.

Steward⁶ sugere que a palidez local inicial possa ser por vasoconstrição ou por acúmulo de água e lipídeos na derme. A vasodilatação talvez se deva à ação do próprio EMLA na musculatura vascular, relaxando-a e causando eritema. Essas características do EMLA, com ações distintas na vascularização, dificultam a avaliação de seus efeitos sobre a reação inflamatória.

Aferir a temperatura cutânea no presente estudo tentou contornar essa situação. O teste foi realizado com 1 hora de aplicação e 20 minutos após a retirada da oclusão e do anestésico. No momento em que o teste foi realizado, a palidez já havia desaparecido, e a temperatura no local era semelhante ao membro contralateral que servia de controle. Além disso, nos diferentes tempos em que a temperatura era aferida, foi valorizada a diferença de temperatura entre um membro e outro, e não a temperatura absoluta.

Entre o 9º e 12º minuto, estabelece-se um platô na variação de temperatura local na reação alérgica. As diferenças entre as variações de temperatura com e sem anestesia no 12º minuto foram, respectivamente, $2,02 \pm 0,25$ e $1,76 \pm 0,76^\circ\text{C}$. Embora houvesse redução de 13% esta não foi significativa.

Nossos resultados foram obtidos em pacientes que tinham reação fortemente positiva e, talvez, por isso a reação continuou positiva, embora menos intensa após uso do EMLA. Portanto, a anestesia tópica com EMLA, para diminuir o desconforto dos testes alérgicos por puntura em indivíduos fortemente sensibilizados, não pode ser reco-

mendada por prolongar o tempo de aparecimento da reação alérgica imediata e interferir na ação dos mediadores da inflamação, reduzindo a intensidade da reação e falseando sua interpretação.

Simons e cols.¹⁷, em estudo duplo-cego e randomizado, demonstraram haver redução do eritema, mas não da pápula, ao teste intradérmico com histamina em doses diferentes, quando o EMLA era aplicado em reações menos intensas, e também não recomendam o uso do anestésico antes do teste, pelo risco de interpretações falso-negativas nessas reações mais fracas.

Embora não tivéssemos testado pacientes com reações fracas e nossos resultados serem conflitantes com os de outros autores, ainda permanece para ser esclarecido o papel da anestesia tópica nas reações alérgicas. É possível que a aplicação de EMLA antes da imunoterapia, além de prevenir a dor das injeções, reduza as reações locais comuns com a inoculação do alérgeno.

Agradecimentos

Sandra Regina Malagutti e Paula Goldenstein Strassmann pelo estudo estatístico; Beatriz Cristina Zolnier pelo trabalho gráfico; A. B. Astra, pelo fornecimento de material.

Referências bibliográficas

1. Tipton WR. Evaluation of skin testing in the diagnosis of IgE mediated diseases. *Ped Clin N Am* 1983; 30:785-793.
2. Bousquet J. Pathophysiology of skin tests. *Allergy* 1993; 48:450-454.
3. Ownby DR. Allergy testing: in vitro versus in vivo. *Ped Clin N Am* 1988; 35:995-1009.
4. Rosário Filho NA. Avaliação da reação cutânea imediata e anticorpos IgE em crianças e adolescentes atópicos com asma. Tese de Doutorado em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 1994.
5. Rosário Filho NA, Ferrari FP, Schmidt AV. Aferição da temperatura cutânea local como medida objetiva da resposta ao teste com alérgeno. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1995; 18:50-54.
6. Steward DJ. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA): What is it? What does it do? *J Pediatr* 1993; 122: S21-23.
7. Sussman GL, Harvey RP, Shocket AL. Evaluation of skin test response using two techniques of measurement. *Ann Allergy* 1982; 48:75-77.
8. Buckley MM, Benfield P. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of a Eutectic Mixture of Local Anaesthetics (EMLA). *Drugs* 1993; 46:126-151.
9. Wolf SI, Shier JM, Lampl KL, Schwartz R. EMLA cream for painless skin testing: a preliminary report. *Ann Allergy* 1994; 73:40-42.
10. Pipkorn U, Andersson M. Topical dermal anaesthesia inhibits the flare but not the wheal response to allergen and histamine in the skin-prick test. *Clin Allergy* 1987; 17:307-311.

11. Hammarlund A, Olsson P, Pipkorn U. Dermal blood flow after local challenges with allergen, histamine, bradykinin and compound 48/80. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:333-342.
12. Harper EL, Swanson Beck J, Spence VA. Effect of topically applied local anaesthesia on histamine flare in man measured by laser Doppler velocimetry. *Agents Actions* 1989; 28:193-197.
13. Kazimierczak W, Peret M, Maslinsky C. The action of local anaesthetics on histamine release. *Biochem Pharmacol* 1976; 25:1747-1750.
14. Johnson HG, Miller MD. Inhibition of histamine release and ionophore induced calcium flux in rat mast cells by lidocaine and chlorpromazine. *Agents Actions* 1979; 9:239-243.
15. Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth* 1989; 63:655-660.

16. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. A quantitative comparison of the local analgesics on argon laser induced cutaneous pain and on histamine induced wheal, flare and itch. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:126-131.
17. Simons FER, Gillespie CA, Simons KJ. Local anaesthetic creams and intradermal skin tests. *Lancet* 1992; 339:1351-1352.

Endereço para correspondência:

Dr. Nelson A. Rosário Filho
Serviço de Alergia e Imunologia
Departamento de Pediatria - HC - UFPr
Rua General Carneiro, 181 - CEP 80060-900 - Curitiba - PR
Fax: 264-5872 - Fone: 264-4623