



Testes laboratoriais de triagem para doenças alérgicas: ainda têm espaço na prática clínica?

Laboratory screening tests for allergic diseases: do they still have a role in clinical practice?

Felipe Faria Pierotti¹, Carolina Sanchez Aranda², Renata Rodrigues Cocco^{2,3},
Márcia Carvalho Mallozi^{2,4}, Dirceu Solé²

RESUMO

Nas últimas décadas tem se observado aumento da prevalência das doenças alérgicas em todo o mundo. Embora a história clínica seja considerada de grande importância na suspeita de uma doença alérgica, resultados falso-positivos podem ser observados quando se utiliza apenas dados da anamnese. Com isso, indicadores mensuráveis utilizados para examinar quaisquer aspectos da doença tornam-se essenciais. A dosagem de imunoglobulina E total (TlgE), assim como painéis que contemplam alérgenos de maior prevalência na população estudada, podem funcionar como testes de triagem e facilitar o futuro diagnóstico de uma doença alérgica, ou na exclusão deste. Nesta revisão, são abordados os diferentes testes de triagem para doenças alérgicas (PhadiatopEuropa[®], PhadiatopInfant[®], PhadiatopUSA[®]) na avaliação de crianças e adolescentes com história médica de alergia. Os testes de triagem não diagnosticam doenças alérgicas. Uma vez positivo, o encaminhamento ao especialista deve ser realizado.

Descritores: Criança, hipersensibilidade, imunoglobulina E, alérgenos.

ABSTRACT

In recent decades, the prevalence of allergic diseases has increased worldwide. Although medical history is considered of great importance in the suspicion of an allergic disease, false-positive results may be observed when anamnesis data are used alone. Thus, measurable indicators used to examine any aspects of a disease have become essential. Total immunoglobulin E (TlgE) measurement as well as panels containing allergens prevalent in the population under study may serve as screening tests and facilitate later diagnosis of an allergic disease. This review addresses the use of different screening tests for allergic diseases (PhadiatopEurope[®], PhadiatopInfant[®], and PhadiatopUSA[®]) in the evaluation of children and adolescents with medical history of allergy. Screening tests do not diagnose allergic diseases. If positive, the patient should be referred to a specialist.

Keywords: Child, hypersensitivity, immunoglobulin E, allergens.

Introdução

Nas últimas décadas tem se observado aumento da prevalência das doenças alérgicas em todo mundo, sobretudo em países em desenvolvimento¹⁻³. A produção aumentada de anticorpos específicos da classe E (imunoglobulina E ou IgE) a antígenos usuais, de certo modo caracteriza as doenças alérgicas,

e esse parâmetro é fonte importante de subsídio para a confirmação do seu diagnóstico⁴⁻⁷.

É válido ressaltar que a atopia é uma tendência pessoal ou familiar para a produção de IgE. O termo “atopia” deve ser reservado a descrever a predisposição genética para que um determinado indivíduo,

1. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP.

2. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, - São Paulo, SP.

3. Faculdade Israelita de Ciências Médicas Albert Einstein, Disciplina de Pediatria - São Paulo, SP.

4. Fundação Faculdade de Medicina do ABC, Departamento de Pediatria - Santo André - SP.

Submetido em: 06/12/2018, aceito em: 15/12/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(4):399-404.

com antecedentes familiares de alergia, produza IgE a substâncias, durante a exposição ambiental habitual, a que a maioria dos indivíduos não produza. Alergia é definida como uma reação de hipersensibilidade a diferentes substâncias, iniciada por diferentes mecanismos imunológicos, principalmente pela IgE ou por mecanismos celulares⁸.

Diagnóstico das doenças alérgicas

Embora a história clínica seja considerada de grande importância na suspeição de uma doença alérgica, índices de falso-positivo de até 22,6% podem ser observados quando se utiliza apenas dados de história clínica para o diagnóstico de doenças alérgicas⁹⁻¹¹.

As manifestações clínicas das doenças alérgicas muitas vezes são comuns a outras doenças, o que dificulta o seu diagnóstico. Assim, o clínico frequentemente se depara com a necessidade de utilizar um teste laboratorial que seja capaz de identificá-la de modo apropriado. Se a esse teste agrega-se baixo custo, rapidez de execução, disponibilidade na maioria dos laboratórios e grande sensibilidade na identificação da população alvo, tem-se nele um bom instrumento para ser utilizado em estudos epidemiológicos sobre prevalência de doenças alérgicas.

Testes diagnósticos

Muitas vezes, as doenças alérgicas se iniciam na infância precoce, o que torna ainda mais difícil o seu diagnóstico etiológico. A presença de anticorpos séricos IgE específicos a alérgenos infere a etiologia alérgica. Esses anticorpos podem ser documentados por testes *in vivo* ou por ensaios biológicos *in vitro*.

A IgE é a imunoglobulina de menor concentração no plasma de indivíduos normais. É um tetrâmero composto por duas cadeias pesadas épsilon e duas leves, kappa ou lambda. A produção de IgE em indivíduos saudáveis inicia-se na vida intrauterina e aumenta gradualmente, atingindo pico aos 10-14 anos de idade, quando começa a diminuir e atinge os menores níveis após os 75 anos de vida. Vários fatores interferem com a elevação dos níveis séricos de IgE, como predisposição genética, sexo, raça, fatores ambientais e a presença de doença alérgica^{12,13}.

In vivo

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) têm sido a ferramenta mais empregada para

identificar a presença de IgE sérica específica *in vivo*. A escolha dos alérgenos a serem testados é direcionada pela anamnese, e os de maior relevância para uma determinada região devem compor a bateria padrão a ser utilizada na investigação diagnóstica. No Brasil, estudos em populações selecionadas de pacientes alérgicos têm demonstrado de modo constante a elevada prevalência de sensibilização aos ácaros da poeira domiciliar – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*, e de modo menos frequente, epitélios de animais, alérgenos de baratas e, mais raramente, fungos¹⁴⁻¹⁹.

Na Região Sul do país os polens têm sido identificados como de prevalência significativa^{20,21}.

Embora os TCHI sejam de fácil execução, devem ser realizados por pessoal treinado, pois não são isentos de riscos e sofrem interferência de vários fatores na sua expressão, o que pode induzir a erro de interpretação²². Em lactentes, geralmente a expressão da resposta inflamatória alérgica na pele está reduzida²²⁻²⁴, possibilitando maior proporção de resultados falso-negativos.

O *Swiss Population Registry*, estudo de base populacional em adultos, realizou diferentes testes para diagnosticar a etiologia de doença alérgica respiratória, e verificou ser a prevalência de asma alérgica 1,8%, e a de rinite alérgica 16,3%²⁵. Na população geral, a prevalência de TCHI positivo foi 23,0%, com sensibilidade de 65,4% e 68,4% para o diagnóstico de asma alérgica e rinite alérgica, respectivamente, e especificidade e eficiência superiores às dos testes *in vitro*²⁵.

Estudo com adolescentes brasileiros (13 e 14 anos) utilizou o método do *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC, fase 3) e avaliou a prevalência de sensibilização alérgica segundo a presença ou não de asma e/ou rinite alérgica empregando o TCHI (controles positivo e negativo, *D. pteronyssinus*, *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, cão, gato, mix de fungos e mix de polens)¹⁸. Considerando-se a população geral, a frequência de TCHI positivo a pelo menos um dos alérgenos inalatórios foi 46,8%, com predominância do *D. pteronyssinus* (79,1%), sendo essa prevalência maior entre os adolescentes com asma (*Odds ratio* [OR] = 2,6), rinite (OR = 1,69) e asma e rinite associadas (OR = 2,03). Observou-se também maior frequência de sensibilização múltipla (quatro ou mais alérgenos) entre os adolescentes com asma (OR = 3,0)¹⁸.

In vitro

Os testes *in vitro* buscam identificar a presença de IgE total e a de IgE específica a alérgenos em soro dos pacientes, e para tanto necessitam de substrato ao qual essa imunoglobulina se fixará, para ser quantificada.

IgE total

Após o descobrimento da IgE, em 1967, vários métodos permitiram a sua quantificação²⁶, e embora várias situações clínicas possam cursar com níveis séricos elevados de IgE total, eles têm sido apontados, ainda hoje, como marcadores de doenças alérgicas^{27,28}. Apesar de bem documentada a relação da IgE com as doenças alérgicas, a IgE total também pode estar aumentada em indivíduos normais, na ausência de outras doenças, por razões desconhecidas¹³. Entretanto, várias condições clínicas podem cursar com níveis elevados de IgE. Entre elas, destacam-se a aspergilose broncopulmonar alérgica, imunodeficiências congênitas (ex: Síndrome Hiper-IgE e Wiskott-Aldrich), tabagismo ativo, uso de algumas medicações, infecções e doenças parasitárias, doenças cutâneas, reumatológicas e neoplásicas, e na doença enxerto *versus* hospedeiro^{12,29}.

Outro ponto importante a considerar diz respeito à disponibilidade de valores nacionais de normalidade para referência. A eleição de ponto de corte para identificar um indivíduo alérgico do não alérgico com relação à concentração sérica de IgE total tem sido assunto controverso. Alguns autores têm adotado valores arbitrários de IgE sérica total de 100 UI/mL para o diagnóstico de possível doença atópica^{25,30,31}. Já para Hamilton e cols. o ponto de corte seria 333 UI/mL^{32,33}.

Estudo nacional tentou estabelecer valores de normalidade para os níveis séricos de IgE total em lactentes no primeiro ano de vida. Documentou-se valores inferiores a 1,0 UI/mL em sangue de cordão, elevação das concentrações séricas de IgE total com o avançar da idade, além de grande dispersão dos valores obtidos, muitos deles acima de 500 UI/mL, o que inviabilizou a obtenção de um padrão nacional de normalidade para os níveis séricos de IgE total³⁴.

Estudo em pacientes chineses com doenças alérgicas determinou as concentrações séricas de IgE total e de IgE específica a 15 alérgenos (inalantes e alimentares). Considerando-se a presença de níveis elevados de IgE total como diagnóstico de doença alérgica, 53,0% foram categorizados

como alérgicos, valores que subiram a 65,0% se considerada a presença de IgE específica. Segundo os autores, a concentração de IgE total aumentou à medida em que a sensibilização a número de alérgenos cresceu. Outra observação dos autores foi o aumento da concentração de IgE sérica total relacionada ao número de alérgenos aos quais estavam sensibilizados³⁰.

Estudo de pacientes alérgicos atendidos em serviço especializado documentou ser a concentração sérica de IgE total mais elevada em 65,0% deles. Destes, 84,1% apresentavam IgE sérica específica a pelo menos um dos alérgenos testados, mas não se documentou relação entre a concentração delas e a de IgE total. Segundo os autores, embora a IgE total seja empregada na triagem de doenças alérgicas, a IgE específica pode ser usada como evidência para o diagnóstico de alergia. A consistência entre os dois métodos foi baixa e recomendam que devam ser usados em combinação às manifestações clínicas para melhorar o método diagnóstico³¹.

Em pacientes adultos com asma grave, Tanaka e cols. observaram estar a elevação das concentrações séricas de IgE total associadas ao mau controle da asma e à IgE específica ao *Aspergillus* sp³⁵.

IgE específica

Com o avanço da biotecnologia, a IgE total pode ser constatada especificamente, de acordo com o antígeno que estimula sua produção. Dentro da nomenclatura da Alergologia, os antígenos que geram uma resposta de hipersensibilidade são chamados de alérgenos. Essa reação de hipersensibilidade envolve o reconhecimento dessa proteína, no primeiro contato, como uma substância “estranha” e alheia ao organismo. Na exposição posterior, o sistema imunológico reage com a liberação de substâncias que alteram a homeostase do organismo, resultando em sintomas de alergia. A mesma pode ser identificada *in vivo* pelo TCHI, ou *in vitro*. Os níveis de IgE sérica específica eram originalmente mensurados pelo teste de quimioluminescência (emissão de luz). O teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) permitiu a detecção de todas as classes de anticorpos. O RAST (radioalergosorvência) foi uma variação do ELISA empregado durante muito tempo. Atualmente, foi substituído por outro método de maior sensibilidade (fluorescência enzimática)^{32,33,36}. Ao final do século XX, as novas tecnologias da biologia molecular possibilitaram a

clonagem de novos alérgenos, abrindo uma nova era para a produção de proteínas recombinantes, naturais e purificadas, utilizadas no diagnóstico e tratamento das doenças alérgicas^{37,38}. A mensuração da IgE específica pode ser realizada por testes simples ou múltiplos.

Testes de triagem

A finalidade dos diferentes testes de triagem é o rastreamento de pacientes com doenças que devam ser diagnosticadas e tratadas o mais precocemente possível, a fim de evitar complicações para o paciente. No caso das alergias, os testes de triagem consistem em avaliar a presença de diferentes IgE específicas, qualitativamente para que a investigação possa ser avançada conforme os resultados. São exames com resultado rápido, e geralmente de baixo custo⁸.

Muitos profissionais têm se valido de exames laboratoriais confirmatórios, sobretudo em estudos populacionais, para estabelecer o diagnóstico das doenças alérgicas com maior precisão. Em geral, esses exames ocasionam ônus monetário adicional para o paciente. Assim, a utilização de um teste capaz de identificar múltiplas sensibilizações seria um forte argumento para a sua aplicação de modo mais generalizado. Com o intuito de utilizar-se a pesquisa de IgE sérica específica em maior escala, sobretudo em estudos epidemiológicos, foram desenvolvidos no final dos anos 1980 os testes de triagem que são simples, de fácil execução e permitem a detecção de IgE específica aos alérgenos mais prevalentes e de modo simultâneo, no meio em que se realiza o estudo³⁹.

Além da dosagem de IgE sérica total, o primeiro teste formal de triagem a ser desenvolvido foi o Phadiatop[®] (Thermo Scientific[®], Uppsala, Suécia), e por ter sido desenvolvido na Suécia, questionava-se se seria útil nas diferentes partes do mundo. Entretanto, os epítomos dos alérgenos nele empregados são universais e, portanto, pode-se utilizá-los em todos os países.

Útil no diagnóstico etiológico (alérgico ou não) de pacientes com doença respiratória, têm sido um dos testes *in vitro* mais empregados, embora inicialmente reunisse alérgenos inalantes arbitrariamente escolhidos. Entretanto, para ter boa aplicabilidade no estudo das doenças alérgicas, deve ter na sua composição os alérgenos aos quais há maior prevalência de sensibilização, entre indivíduos atópicos, no meio em que está sendo utilizado³⁹.

Estudo pioneiro no Brasil avaliou a relação entre os resultados de Phadiatop[®] e a determinação dos níveis séricos de IgE específica a alérgenos inalantes (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*)⁴⁰ em crianças atópicas e controles não atópicos. A positividade do Phadiatop[®] foi 67,6% entre os atópicos, e 25,8% entre os controles. A concordância entre os dois testes aumentou com a avançar da idade, sobretudo entre os com alergia respiratória⁴⁰. Entre os pacientes com alergia alimentar, a taxa de positividade ao Phadiatop[®] foi muito baixa⁴⁰.

Com a maior difusão da sua utilização e dispondo-se de estudos regionais que identificaram os alérgenos de maior prevalência em determinada região, surgiram as variantes compostas por alérgenos inalantes: Phadiatop Europa[®] (PhEU) e Phadiatop Estados Unidos[®] (PhUSA). Diferenças na composição dos ácaros, polens e fungo constituintes desses painéis foram a justificativa para o desenvolvimento de ambos (Tabela 1).

Mais recentemente, tomando-se em consideração a necessidade de ter-se um teste para triagem que permitisse a avaliação de crianças menores, para quem a alergia a alimentos é frequente, houve o desenvolvimento do Phadiatop *Infant*[®] (PhInf). O PhInf, assim como os PhEU e PhUSA, foi concebido como painel qualitativo e semiquantitativo para afastar o diagnóstico de alergias IgE mediadas em pacientes com suspeita clínica. Específico para a faixa etária de 0 a 3 anos, quando os alérgenos alimentares têm papel importante na sensibilização alérgica, ele é composto por 11 alérgenos alimentares e inalantes, como mostrado na Tabela 1^{41,42}.

Todos os Phadiatop[®] são expressos em *Phadia Arbitrary Units/L* (PAU/L), que indica o grau de sensibilização aos alérgenos nele presentes. Os mesmos testes podem ser usados em avaliação semiquantitativa, e quanto maior o resultado, maior a probabilidade de sensibilização. As relações entre as unidades PAU/L e as KUA/L, como o ImmunoCap[®] IgE específico são muito significantes, embora valores menores sejam observados com os Phadiatop[®]⁴¹.

Segundo o fabricante, a sensibilidade do Phadiatop[®] para o diagnóstico de alergia é 93%, e a especificidade, 89%. No entanto, o mais correto seria dizer que ele é capaz de identificar corretamente 90% dos pacientes sensibilizados aos alérgenos presentes no painel. Assim como outros testes que avaliam múltiplos alérgenos, deve ser solicitado apenas como triagem de pacientes suspeitos, e não como teste diagnóstico na população de modo indiscriminado.

Tabela 1

Tipos de testes de triagem (Painel Immunocap Phadiatop®) disponibilizados pela Thermo Scientific® e seus respectivos alérgenos constituintes

Teste	Alérgenos constituintes
Phadiatop Europa®	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , epitélio de gato/cavalo/cão, polens: <i>Phleum pratense</i> / <i>Betula verrucosa</i> / <i>Olea europaea</i> / <i>Artemisia vulgaris</i> / <i>Parietaria officinalis</i> e fungo: <i>Cladosporium herbarum</i>
Phadiatop USA®	<i>D. farinae</i> , epitélio de gato/cão, polens <i>Cynodon dactylon</i> / <i>Poa pratensis</i> / <i>Quercus alba</i> / <i>Ulmus americana</i> / <i>Ambrosia artemisiifolia</i> / <i>Salsola kali</i> , fungo: <i>Alternaria alternata</i>
Phadiatop Infant®	<i>D. pteronyssinus</i> , cão, gato, polens: <i>Phleum pratense</i> / <i>Betula verrucosa</i> / <i>Ambrosia artemisiifolia</i> / <i>Parietaria judaica</i> , ovo, leite de vaca, amendoim e camarão

Ainda, seu principal papel é excluir a presença de sensibilização, e, uma vez positivo, a investigação deve ser continuada com a avaliação individual dos alérgenos^{43,44}.

Estudo de base populacional em adultos (*Swiss Population Registry*) avaliou o valor dos níveis séricos de IgE total (> 100 UI/mL), Phadiatop® e TCHI (positivo a pelo menos um de oito alérgenos inalantes avaliados) no diagnóstico de doenças alérgicas respiratórias²⁵. Na população geral a prevalência de Phadiatop positivo foi 29%, do TCHI positivo 23,0%, assim como a de IgE sérica total aumentada. A sensibilidade do Phadiatop® para o diagnóstico de asma alérgica foi significativamente maior que a dos testes cutâneos (72,5% vs. 65,4%, respectivamente), e o mesmo ocorreu para rinite alérgica (77,1% vs. 68,4%). Ambos foram melhores que os níveis séricos de IgE, entretanto, a especificidade e a eficiência dos testes cutâneos foram superiores às do Phadiatop®²⁵.

Estudo recente realizado em 11 centros brasileiros de Alergia Pediátrica avaliou pacientes com diferentes quadros alérgicos e um grupo controle. Submetidos simultaneamente aos testes de triagem PhEU e ao PhInf, verificou-se positividade pelo PhEU de 63,8%, e pelo PhInf de 72,6%, sendo o índice de concordância média entre ambos 87,7%. Por combinar alérgenos inalantes e alimentares, o PhInf demonstrou maior sensibilidade na identificação de pacientes alérgicos, sobretudo entre os lactentes e pré-escolares.

Em conclusão, os testes de triagem não devem *per se* servir como fim na investigação de doenças alérgicas. Uma vez positivo, o encaminhamento ao especialista deve ser realizado e as dosagens

de IgE específica sérica aos alérgenos prováveis devem ser solicitadas para que a investigação seja concluída. Assim, trata-se de um ótimo instrumento para triagem de crianças com baixa probabilidade de sensibilização, ou quando se sabe pouco sobre alérgenos envolvidos.

Referências

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
2. Mallo J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*. 2010;47(6):644-50.
3. Solé D, Rosário Filho N, Sarinho EC, Silva AR, Britto M, Riedi C, et al. Prevalence of asthma and related symptoms in adolescents: findings from 3 surveys. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):73-4.
4. Johansson SG, Lundahl J. Asthma, atopy, and IgE: what is the link? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(2):89-90.
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
6. Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:213-25.
7. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF (ed). *World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy*. WAO, Milwaukee, Wisconsin, EUA. 2011; 220p.
8. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209.

9. Williams PB, Dolen WK, Koepke JW, Selner JC. Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann Allergy*. 1992;68(1):35-45.
10. Kam KL, Hsieh KH. Comparison of three in vitro assays for serum IgE with skin testing in asthmatic children. *Ann Allergy*. 1994;73(4):329-36.
11. Williams PB, Siegel C, Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:196-202.
12. Adkinson N Jr., Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R, O’Hehir R (ed). *Middleton’s allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014; p.1896.
13. Daniluk U, Alifir M, Kaczmarek M, Stasiak-Barmuta A, Lebensztejn D. Longitudinal observation of children with enhanced total serum IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:404e410.
14. Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TAE, et al. Exposure and sensitization of dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:433-9.
15. Rizzo MC, Solé D, Rizzo A, Holanda MA, Rios JBM, Wandalsen NF, et al. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras, estudo multicêntrico. *J Pediatr (Rio J)*. 1995;71:31-5.
16. Camelo-Nunes IC, Solé D, Naspitz CK. Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 1997;73:161-70.
17. Arruda LK, Ferriani VP, Vailes LD, Pomes A, Chapman MD. Cockroach allergens: environmental distribution and relationship to disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:466-73.
18. Pastorino AC, Kuschnir FC, Arruda LK, Casagrande RR, de Souza RG, Dias GA, et al. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):9-16.
19. Sarinho EC, Mariano J, Sarinho SW, Medeiros D, Rizzo JA, Almerinda RS, et al. Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in a poor region in the Northeast of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(5):239-43.
20. Sopenete MC, Moreira PF, Silva DA, Cunha-Júnior JP, Vieira FA, Sung SS, et al. Sensitization to *Lolium multiflorum* grass pollen in pollinosis patients: evaluation of allergenic fractions recognized by specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(2):121-30.
21. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D; Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: how different they are from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):62-7.
22. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
23. Itikawa A, Mallozi MC, Wandalsen GF, Solé D. Reatividade cutânea a alérgenos inalantes em crianças e adolescentes alérgicos de serviço especializado - Valor do índice cutâneo. *Rev Port Imunoalerg*. 2014;22:257-66.
24. Keller AF, Sarni ROS, Mallozi MC, Solé D. Body mass index and skin reactivity to histamine and *Dermatophagoides pteronyssinus* in children and adolescents followed in a pediatric allergy service. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49:110-13.
25. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wüthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Allergy*. 1998;53(6):608-13.
26. Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):833-40.
27. Park HJ, Kim EJ, Yoon D, Lee JK, Chang WS, Lim YM, et al. Prevalence of Self-reported Allergic Diseases and IgE Levels: A 2010 KNHANES Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):329-39.
28. Hyun DW, Min HJ, Kim MS, Whon TW, Shin NR, Kim PS, et al. Dysbiosis of inferior turbinate microbiota is associated with high Total IgE levels in patients with allergic rhinitis. *Infect Immun*. 2018;86(4). pii: e00934-17.
29. Hamilton RG. Allergic sensitization is a key risk factor for but not synonymous with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):360-1.
30. Sun BQ, Chen DH, Zheng PY, Huang HM, Luo WT, Zeng GQ, et al. Allergy-related evidences in relation to serum IgE: data from the China state key laboratory of respiratory disease, 2008-2013. *Biomed Environ Sci*. 2014;27(7):495-505.
31. Chang ML, Cui C, Liu YH, Pei LC, Shao B. Analysis of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E of 3,721 patients with allergic disease. *Biomed Rep*. 2015;3(4):573-7.
32. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S284-96.
33. Hamilton RG, Williams PB. Specific IgE Testing Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):33-8.
34. Mancini I, Solé D, Naspitz CK. Níveis séricos de IgE total em crianças brasileiras normais no primeiro ano de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 1996;72:98-102.
35. Tanaka A, Jinno M, Hirai K, Miyata Y, Mizuma H, Yamaguchi M, et al. Longitudinal increase in total IgE levels in patients with adult asthma: an association with poor asthma control. *Respir Res*. 2014;15:144.
36. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Halpern G. Detection of antifood IgE by in vitro tests and diagnosis of food allergy. *Allerg Immunol (Paris)*. 1993;25(5):198-204.
37. Valenta R, Vrtala S, Focke-Tejkl M, Bugajska-Schretter, Ball T, Twardosz A, et al. Genetically engineered and synthetic allergen derivatives: candidates for vaccination against type I allergy. *Biol Chem*. 1999;380(7-8):815-24.
38. González-Buitrago JM, Ferreira L, Isidoro-García M, Sanz C, Lorente F, Dávila I. Proteomic approaches for identifying new allergens and diagnosing allergic diseases. *Clin Chim Acta*. 2007;385(1-2):21-7.
39. Yunginger JW, Ahlsted S, Egglestone PA, Homburger A, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:1077-84.
40. Naspitz CK, Sole D, Aguiar MC, Chavarria ML, Rosario Filho N, Zuliani A, et al. Phadiatop in the diagnosis of respiratory allergy in children: Allergy Project - PROAL. *J Pediatr (Rio J)*. 2004b;80(3):217-22.
41. Ballardini N, Nilsson C, Nilsson M, Lilja G. ImmunoCAPTM Phadiatop® Infant – a new blood test for detecting IgE sensitization in children at 2 years of age. *Allergy*. 2006;61:337-43.
42. Nilsson C, Lilja L, Nordlund M, Berthold M, Borres MP. Phadiatop Infant detects IgE mediated diseases among preschool children: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:159-65.
43. Lau S, Nilsson M, Sulser C, Schulz G, Borres MP, Wahn U. Use of Phadiatop Infant in diagnosis of specific sensitization in young children with wheeze or eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:337-41.
44. Halvorsen R, Jenner A, Hagelin EM, Borres MP. Phadiatop infant in the diagnosis of atopy in children with allergy-like symptoms. *Int J Pediatr*. 2009;2009:460737.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: alergiamunologiareumatologia@unifesp.br