

# Aplicações práticas de uma plataforma multiplex para detecção de IgE específica por componentes alergênicos em doenças alérgicas

*Practical applications of a multiplex platform for specific IgE detection based on allergenic components in allergic diseases*

Renata Rodrigues Cocco<sup>1</sup>, Herbert José Chong Neto<sup>2</sup>, Marcelo Vivolo Aun<sup>3</sup>, Antonio Carlos Pastorino<sup>4</sup>, Gustavo Falbo Wandalsen<sup>1</sup>, Lillian Sanches Lacerda Moraes<sup>5</sup>, Bárbara Gonçalves Silva<sup>6</sup>, Bruno Acatauassu Paes Barreto<sup>7</sup>, José Carlison Santos Oliveira<sup>8</sup>, Jackeline Motta Franco<sup>9</sup>, Ekaterini Simões Goudouris<sup>10</sup>

## RESUMO

As doenças alérgicas destacam-se entre as principais doenças crônicas não transmissíveis das últimas décadas. O avanço da biologia molecular, por sua vez, permite melhor compreensão sobre os mecanismos envolvidos na fisiopatologia das doenças, e consequente aprimoramento no diagnóstico. A identificação de componentes alergênicos específicos, recombinantes ou purificados, possibilita um conhecimento mais específico do perfil de sensibilização do paciente alérgico, inferindo informações relevantes na investigação de alergias mediadas por IgE. Paralelamente, a utilização de plataformas multiplex viabiliza a detecção simultânea de dezenas de componentes alergênicos, otimizando a investigação de pacientes polissensibilizados. A compreensão de instrumentos laboratoriais que permitam detectar a presença de IgE, suas vantagens, desvantagens e aplicabilidade clínica são fundamentais para melhor controle do paciente alérgico e manejo terapêutico. Esta revisão tem como objetivo descrever os principais dados publicados sobre o papel das plataformas multiplex (ImmunoCAP ISAC®) em diferentes situações clínicas relacionadas a doenças alérgicas.

**Descritores:** Imunoglobulina E, diagnóstico, alérgenos, hipersensibilidade, biologia molecular.

## ABSTRACT

Allergic diseases have been among the most common chronic non-communicable diseases over the past decades. Advances in the field of molecular biology, in turn, have allowed to better understand the mechanisms involved in the pathophysiology of allergic diseases and thus improve diagnosis. The identification of specific recombinant or purified protein components enables a deeper knowledge of the sensitization profile of allergic patients, suggesting relevant information when screening for IgE-mediated allergy. In the meantime, multiplex platforms allow simultaneous detection of several protein components, optimizing the investigation of polysensitized patients. Understanding laboratory tools that are able to detect the presence of IgE, their advantages, disadvantages and clinical applicability, is paramount to improve symptom control and therapeutic management in allergic patients. In this review, we aimed to describe the main data available on the role of multiplex platforms (ImmunoCAP ISAC®) in different allergy-related clinical situations.

**Keywords:** Immunoglobulin E, diagnosis, allergens, hypersensitivity, molecular biology.

1. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
3. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Disciplina Agente-Hospedeiro - São Paulo, SP, Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
4. Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
5. Universidade Federal do Mato Grosso, Departamento de Pediatria - Cuiabá, MT, Brasil.
6. Fleury Medicina e Saúde, Centro de Pesquisa e Desenvolvimento do Fleury Medicina e Saúde - São Paulo, SP, Brasil.
7. Universidade do Estado do Pará, Departamento de Pediatria - Belém, PA, Brasil. Centro Universitário do Estado do Pará, Departamento de Pediatria - Belém, PA, Brasil.
8. Universidade Federal da Bahia, Serviço de Alergia e Imunologia - Salvador, BA, Brasil.
9. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Pediatria - Aracaju, SE, Brasil.
10. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 24/09/2017, aceito em 10/02/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):83-94.

## Introdução

As doenças alérgicas ocupam posição de destaque entre as publicações médicas científicas nas últimas décadas, dada sua crescente incidência e impacto na qualidade de vida dos doentes acometidos. Atualmente, estas doenças são consideradas manifestações de desregulação imunológica que decorrem de fatores genéticos e ambientais, culminando em uma vasta gama de sintomas relacionados ao acometimento de diferentes órgãos e sistemas.

No contexto imunológico, a imunoglobulina E (IgE) específica apresenta papel central. A presença de IgE na membrana de mastócitos pode representar um estado de sensibilização (na ausência de sintomas) ou desencadear doença pela liberação de mediadores inflamatórios após o contato com o alérgeno. A detecção destes anticorpos é, portanto, um instrumento valioso para o diagnóstico, e deve ser sempre interpretada à luz da história clínica. O diagnóstico em alergia é importante na prática diária para orientar medidas e lidar especificamente com os alérgenos por meio de dietas de eliminação, controle ambiental e imunoterapia alérgeno-específica<sup>1</sup>.

A IgE sérica total parece estar correlacionada com a complexidade do repertório de IgE<sup>2</sup> e a mensuração de IgE específica (*in vivo* ou *in vitro*), muito útil para avaliar a sensibilização a alérgenos. Até há alguns anos, os únicos testes laboratoriais *in vitro* disponíveis para detectar a presença de IgE específica utilizavam extratos alergênicos compostos por diversos antígenos simultâneos. A reduzida especificidade para cada uma das proteínas alergênicas acarreta uma série de dificuldades inerentes à sua capacidade de diferenciar sensibilização primária e reatividade cruzada, bem como de estabelecer significado clínico para os resultados positivos.

O avanço da biologia molecular permitiu a identificação individual de proteínas relevantes do ponto de vista imunológico (ligação com IgE), alérgenos semelhantes dispostos em diferentes fontes alergênicas (pan-alérgenos), assim como marcadores de gravidade de reações, de presença e persistência da doença. Denominadas “componentes proteicos para diagnóstico” (sigla em inglês: CRD - *component-resolved diagnosis*), as frações proteicas recombinantes, naturais ou purificadas, se tornaram disponíveis na prática clínica, permitindo maior acurácia no diagnóstico das doenças alérgicas<sup>1</sup>.

Em paralelo, foram desenvolvidos os *microarrays* (ou plataformas multiplex) que permitiram que os

componentes moleculares pudessem ser analisados concomitantemente. Por se apresentarem em forma de “miniatura de *chips*”, o método reduz o ônus da produção das proteínas recombinantes, assim como a quantidade de soro necessária para o teste<sup>3</sup>.

A plataforma *microarray* disponível comercialmente para detecção de IgE para 112 componentes proteicos, provenientes de 51 diferentes fontes alergênicas, é denominada ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suécia). Trata-se de um método semiquantitativo capaz de prover informações extensas e detalhadas acerca do perfil de pacientes alérgicos, sobretudo em situações complexas ou de polissensibilização<sup>4</sup>. Sua indicação precisa e a interpretação criteriosa de seus resultados visam impedir um ônus indevido por conta de restrições dietéticas inadequadas e/ou desnecessariamente amplas, além de terapêuticas medicamentosas desnecessárias.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura e apresentar indicações, contraindicações e propostas de aplicabilidade prática do ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> em diferentes situações clínicas relacionadas a doenças alérgicas.

## Pacientes com altos níveis de IgE

A imunoglobulina E (IgE) é um isotipo produzido primariamente por plasmócitos, nos tecidos linfoides associados às mucosas (MALT). Quase indetectável ao nascimento e presente em níveis muito baixos no plasma, costuma estar elevada em pacientes geneticamente predispostos para o desenvolvimento de doenças atópicas como asma, rinite alérgica e, sobretudo, dermatite atópica, sendo, por isso, considerada um marcador para estas doenças. Níveis elevados de IgE plasmática total na infância podem estar associados à presença de asma em etapa posterior da vida, assim como níveis elevados na adolescência podem estar associados a hiper-responsividade brônquica<sup>5,6</sup>.

No entanto, a IgE total, isoladamente, não se apresenta como um marcador fidedigno de atopia. Algumas doenças que cursam com desregulação imunológica com polarização para o perfil Th2 (parasitoses intestinais e cutâneas), bem como algumas imunodeficiências (síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome de Hiper-IgE) também podem cursar com níveis muito elevados de IgE total plasmática<sup>7,8</sup>.

O algoritmo diagnóstico para as doenças alérgicas não difere das demais patologias no que diz respeito à semiologia. História clínica criteriosa, exame físico

completo e, na suspeita de atopia, exames para detectar IgE específica, *in vivo* (testes cutâneos de leitura imediata) ou *in vitro* (séricos) são os passos para adequada investigação diagnóstica e abordagem terapêutica destas doenças<sup>9</sup>.

Porém, não rara é a situação em que pacientes com elevados níveis de IgE total (superiores a 5.000 IU/mL, considerando que 1U = 2,4 nanogramas de IgE) apresentam resultados positivos para vários alérgenos (alimentares e/ou ambientais), quando analisados por meio da pesquisa de IgE sérica específica (ImmunoCAP). A presença de IgE específica denota haver sensibilização a estes alérgenos, mas não necessariamente reatividade clínica a eles, ou a todos eles<sup>10</sup>.

Recentes estudos apontam que pacientes com doenças alérgicas como asma, rinite alérgica e dermatite atópica, sobretudo aqueles multissensibilizados e com elevados níveis de IgE total, podem se beneficiar da análise da IgE específica por componentes moleculares (ImmunoCAP ISAC®). Como detalhado mais adiante neste texto, características de diferentes componentes alergênicos podem nortear a especificidade da sensibilização, presença de reatividade cruzada, gravidade e prognóstico das reações, contribuindo para melhor acurácia no diagnóstico e manejo medicamentoso e nutricional<sup>11</sup>.

### Alergia alimentar múltipla

Estima-se que a prevalência das alergias a alimentos está em torno de 4 a 8% da população infantil, e em até 4% da população adulta<sup>12</sup>. Mecanismos imunológicos IgE mediados e não IgE mediados estão envolvidos, produzindo diferentes tipos de manifestações clínicas. A sensibilização a múltiplos alimentos é relativamente comum, particularmente naquelas doenças em que há elevados valores de IgE, tal como a dermatite atópica (DA)<sup>12</sup>.

A confirmação diagnóstica de alergia a um determinado alimento demanda exposição controlada a este alimento. O principal benefício de um teste laboratorial na investigação de alergias alimentares seria a tentativa de isentar o paciente do teste de provocação oral e seus inerentes riscos.

A avaliação de alergias alimentares múltiplas requer uma abordagem diferente das situações em que um ou dois alimentos estão envolvidos. A multissensibilização a alimentos geralmente envolve a presença de alérgenos de estrutura semelhante,

encontrados em diferentes fontes alergênicas, inter ou intraespécies.

A utilização de testes com extratos naturais (*mix* de proteínas) pode revelar a presença de anticorpos sem reatividade clínica secundária. A mensuração de IgE para componentes proteicos permite melhor conhecimento do repertório individual de sensibilização, e pode ser realizado para um único, para poucos, ou para múltiplos componentes. A avaliação múltipla é indicada em pacientes polissensibilizados a alimentos derivados de plantas (frutas, trigo, soja, castanhas, amendoim), polens e/ou látex, como exemplos<sup>13</sup>.

Neste contexto, o ISAC permitiria o conhecimento do perfil do paciente polissensibilizado e um possível prognóstico sobre a gravidade das reações, com base no componente reagente (proteínas de estocagem, LTP, PR-10, profilinas, CCD). Seus resultados são comparáveis aos encontrados no ImmunoCAP (fluorescência enzimática), apesar da menor sensibilidade (método semiquantitativo). Situações em que alérgenos alimentares e respiratórios estejam envolvidos concomitantemente representam indicação precisa para avaliação pelo ISAC<sup>4</sup>.

A identificação do componente alergênico responsável pelas reações funciona como importante instrumento na assertividade de informações, como gravidade dos sintomas, história natural da doença, chance de reatividade cruzada e de reatividade clínica (marcadores de alergia). A Tabela 1 resume as principais características clínicas associadas a alguns dos principais CRD encontrados no ImmunoCAP ISAC®.

As prolaminas são as principais proteínas de estocagem da maioria das sementes de cereais e, como tal, são uma importante fonte de proteína na dieta humana e de animais. Além disso, as prolaminas de trigo são os principais componentes do glúten, cujas propriedades determinam a qualidade da farinha de trigo utilizada em vários processos tecnológicos, incluindo panificação. As albuminas 2S, grupo de proteínas de estocagem presentes em alimentos vegetais, castanhas, leguminosas, sementes de óleo e cereais, estão relacionadas a sintomas clínicos importantes<sup>14</sup>.

As profilinas são exemplos de pan-alérgenos identificadas em pólen de árvores, gramíneas e ervas daninhas, em alimentos derivados de plantas e no látex. Desta forma, a sensibilização à profilina é um fator de risco para reações alérgicas a múltiplas

**Tabela 1**

Principais componentes alergênicos encontrados no ImmunoCAP ISAC® e respectivas características clínicas

Componentes proteicos/fontes alimentares	Relevância clínica
Caseína (leite)	Persistência e gravidade das reações
Betalactoglobulina e alfa-lactoalbumina (leite)	História natural mais efêmera; possível tolerância às formas assadas do alimento
Ovomucoide (ovo)	Persistência e gravidade das reações
Ovoalbumina (ovo)	História natural mais efêmera; possível tolerância às formas assadas do alimento
Conglicina e betaconglucina (soja)	Marcadores de alergia à soja
Ômega-5 gliadina (trigo)	Relação com anafilaxia induzida por exercícios; marcador de alergia ao trigo
Proteínas de estocagem (castanhas, amendoim)	Marcadores de reatividade clínica (potencialmente graves)
Parvalbumina (peixes)	Marcador de reatividade cruzada entre as espécies
Tropomiosina (camarão, ácaros, barata, parasitas)	Marcador de reatividade cruzada entre as espécies
Proteínas transportadoras de lipídeos (LTP) (frutas, castanhas, amendoim, vegetais, pólen, látex)	Marcadores de reatividade cruzada (sintomas potencialmente moderados-graves)
Profilinas (frutas, vegetais, pólen)	Marcadores de reatividade cruzada (sintomas potencialmente leves)
Soroalbuminas (mamíferos, aves)	Reatividade cruzada entre as espécies (sintomas raros e potencialmente leves)

Adaptado de Matricardi et al., 2016<sup>10</sup>.

fontes de pólen e alérgenos alimentares<sup>15</sup>. Por serem sensíveis à desnaturação por calor e digestão gástrica, dificilmente a sensibilização ocorre pelo trato gastrointestinal. De fato, o consumo de alimentos crus por pacientes sensibilizados pela profilina leva a reações que geralmente são leves e restritas à cavidade oral<sup>16</sup>.

As proteínas de transferência de lipídeos (LTPs) são uma parte da superfamília de prolaminas, e estão localizadas na casca de frutas, mais do que na polpa, o que pode explicar por que alguns indivíduos sensibilizados com LTPs podem tolerar mais facilmente os frutos após serem descascados<sup>17</sup>. As LTPs também foram identificadas no pólen de árvores e ervas daninhas, alimentos derivados de plantas e no látex, o que justifica a possível reatividade entre as espécies. O potencial alergênico das LTPs é influenciado por vários fatores, como sua localização e estabilidade à desnaturação proteolítica e térmica. Além disso, podem atuar como alérgenos alimentares

genuínos, com capacidade para induzir sintomas graves, por resistirem ao processamento de alimentos e ao ambiente agressivo do trato gastrointestinal (alta resistência ao calor e à proteólise)<sup>18</sup>. A sensibilização aos LTPs é caracterizada por diferenças geográficas e, presumivelmente, várias vias de sensibilização estão muitas vezes associadas a sintomas graves de alergia alimentar.

### Esofagite eosinofílica

Esofagite eosinofílica (EEO) é uma doença inflamatória crônica do esôfago, imunologicamente mediada, caracterizada histologicamente por inflamação com predomínio de eosinófilos. É a causa mais comum de esofagite crônica após a doença do refluxo gastroesofágico, levando a sintomas de disfagia e impação de alimentos em crianças e adultos jovens. O tratamento consiste em dieta de exclusão de 4 ou 6 alimentos, corticosteroides orais, antileucotrienos e dilatação esofágica<sup>19</sup>.

Crianças com EEO são frequentemente polissensibilizadas tanto a aeroalérgenos como a alimentos, no entanto, a relação entre os sintomas e a sensibilização pode não ser tão evidente<sup>11</sup>. Em adultos, um estudo identificou que os alérgenos predominantemente envolvidos foram gramíneas, polens e proteínas transportadoras de lipídeos (LTP) de pêssego, avelã e *Artemisia*<sup>20</sup>.

A hipersensibilidade mediada por células parece ter papel mais importante na patogênese da EEO do que a IgE<sup>23</sup>. Sendo assim, o valor dos testes *in vivo* e *in vitro* para identificar alérgenos alimentares relevantes na EoE são limitados, o que faz com que a dieta de eliminação, seguida de reintrodução do alimento, com biópsias esofágicas de controle, sejam a maneira mais adequada para avaliar a melhora/piora da inflamação local relacionada a diferentes alimentos<sup>24</sup>. Portanto, a identificação da etiologia por meio de dieta de eliminação de alimentos requer múltiplas endoscopias, o que pode afetar sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes. Além disto, as dietas são extensas, difíceis de implementar (6 grupos de alimentos) e de palatabilidade ruim (dietas elementares).

A estratégia de medir IgE para componentes de alérgenos por meio da nova tecnologia CRD foi recentemente avaliada como possível guia para o manejo da dieta de eliminação na EEO. Um estudo avaliou 67 pacientes com EEO, 50 com alergia a pólen e 50 controles saudáveis, todos submetidos a análise pela tecnologia do *microarray*. Apenas sete entre os 67 pacientes com EEO não apresentaram positividade no exame. Entre os demais, os alérgenos predominantes incluíram polens (59,5%), LTP do pêssego (19,40%), avelã (17,91%) e *Artemisia* (19,40%). Neste estudo, observou-se que a melhora da inflamação avaliada por biópsia esofágica após suspensão do alimento foi mais favorável naqueles pacientes cuja dieta foi direcionada pelos CRD. No entanto, os autores alertam para a necessidade de mais estudos randomizados e controlados que comprovem estes achados<sup>20</sup>.

### Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença alérgica complexa caracterizada por processo inflamatório crônico e recorrente na pele, no qual estão envolvidos desregulação imunológica (com alterações relacionadas à IgE e não relacionadas à IgE), assim como disfunção da barreira cutânea<sup>23</sup>.

Pacientes com DA em geral são polissensibilizados a diversos alérgenos, apresentando complexos perfis de IgE específica<sup>24</sup>, tendo sido detectada correlação significativa entre valor de IgE sérica total e número de alérgenos<sup>25</sup>. A DA está relacionada à sensibilização a aeroalérgenos, particularmente ácaros, em mais de 85% dos casos<sup>26</sup>.

A sensibilização a alimentos (presença de IgE específica) é bastante comum em pacientes com DA, ocorrendo em 30 a 80% dos casos<sup>27</sup>. Em crianças, estima-se que exista associação com alergia alimentar (clínica relevante associada a um alimento) em aproximadamente um terço dos casos de DA, particularmente nos casos de maior gravidade e em lactentes<sup>28</sup>. Em adultos, a associação com alergia alimentar é incomum<sup>29</sup>.

Os alimentos mais comumente implicados na infância são clara de ovo e leite de vaca, que correspondem a cerca 80% dos agentes comprovados em testes de provocação<sup>30</sup>.

O tratamento habitual da DA inclui cuidados com a pele, controle ambiental, medicações tópicas e sistêmicas<sup>30</sup>. Mais recentemente, a DA tem sido incluída entre as indicações de imunoterapia alérgeno-específica, entretanto são necessários estudos randomizados e controlados mais amplos para definir melhores indicações e real eficácia deste método terapêutico<sup>31</sup>. Dietas de exclusão de um ou mais alimentos habitualmente são indicadas quando há evidências clínicas de que alimentos estejam implicados, ou como prova terapêutica em casos não responsivos ao tratamento habitual, particularmente naqueles de maior gravidade em crianças de menor faixa etária. Entretanto, há evidências mais recentes de que alergia alimentar deva ser investigada em crianças com DA persistente, independentemente da resposta ao tratamento e da gravidade<sup>32</sup>.

A investigação em alergia alimentar habitualmente não está indicada em pacientes com quadros leves de DA. Pacientes com DA moderada a grave e/ou com relato de exacerbação do quadro após exposição a um determinado alérgeno são mais beneficiados com a investigação<sup>30</sup>.

A avaliação de sensibilização alérgica na DA pode ser feita *in vivo*, por meio de testes cutâneos de puntura de leitura imediata ou testes de contato; estes últimos, no entanto, não estão recomendados rotineiramente, uma vez que não se encontram padronizados<sup>30</sup>. A investigação de alérgenos também

pode ser realizada *in vitro* por meio da pesquisa de IgE específica no soro.

A sensibilização a múltiplos alimentos é frequente em pacientes com DA que apresentem altos valores de IgE sérica<sup>33</sup>. Entretanto, é relevante frisar que a detecção de IgE específica para um alimento ou seus componentes não implica necessariamente em representatividade clínica, que deve ser confirmada por meio de eliminação e reexposição ao(s) alérgeno(s) em questão<sup>32,34</sup>. A avaliação etiológica da DA, doença com ciclos de melhora e de piora relacionados a uma grande multiplicidade de fatores, pode ser tarefa bastante difícil<sup>35,36</sup>.

O diagnóstico molecular é capaz de identificar sensibilização a alérgenos naturais ou recombinantes, e permite diferenciar entre alergia genuína ou reatividade cruzada em pacientes polissensibilizados, orientando o tratamento direcionado a alérgenos e identificando o risco de anafilaxia a algumas proteínas alimentares<sup>24,34</sup>. Exemplo disto é a sensibilização ao ovo, bastante comum em pacientes com DA, estimada em torno de 35 a 73%. A presença de IgE específica para o componente ovomucoide pode auxiliar na diferenciação entre alergia e sensibilização, além de estar associada à persistência da alergia<sup>37</sup>.

Campana et al. descreveram melhor correlação entre o ImmunoCap ISAC® e testes cutâneos para alimentos do que com a pesquisa de IgE por ImmunoCap® em crianças com DA moderada a grave, sugerindo maior especificidade da pesquisa por *microarray*<sup>24</sup>. Fung et al.<sup>38</sup> demonstraram boa correlação entre dosagem de IgE para componentes por *microarray* e suspeita de alergia alimentar em pacientes com DA. Demonstraram, também, que alguns componentes são melhores para discriminar alergia de sensibilização, e que sensibilização a maior número de componentes seria um bom indicador de alergia. No entanto, mais e maiores estudos são necessários para que se estabeleça a real utilidade da pesquisa de IgE específica por *microarray* (ImmunoCAP ISAC®) na investigação da DA<sup>39</sup>.

## Asma

A asma é uma doença crônica comum no Brasil, com elevada prevalência em todas as faixas etárias. O manejo da asma é complexo e envolve a identificação dos agentes causais e de fatores de risco, educação do paciente e sua família, tratamento farmacológico para controle de sintomas e redução de risco, trata-

mento das exacerbações e acompanhamento prolongado. O manejo da asma é particularmente complexo em uma pequena parcela dos pacientes (entre 5 a 10%) que apresenta dificuldades no controle da doença. Estes pacientes com asma grave ou de difícil controle, abordados neste texto como apresentando asma grave, são responsáveis pela maior parte dos custos diretos e indiretos da doença, e são aqueles mais suscetíveis às complicações da doença<sup>40</sup>.

Dentro das etapas iniciais de avaliação de pacientes com asma grave, devemos confirmar o diagnóstico, verificar a adesão ao tratamento, corrigir a técnica e as doses das medicações utilizadas, tratar as possíveis comorbidades e identificar fatores desencadeantes<sup>41</sup>. Em relação aos fatores desencadeantes, a pesquisa de sensibilização alérgica é parte importante da avaliação do paciente com asma, possibilitando a orientação de medidas preventivas e, quando indicado, de imunoterapia específica.

O padrão eosinofílico presente na asma pode representar um padrão de melhor resposta a corticoides em relação ao padrão neutrofílico e/ou paucicelular. A diferenciação laboratorial dos padrões inflamatórios inclui a dosagem de IgE total e a pesquisa de IgE específica, tanto pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*prick test*) como pelo estudo das IgEs específicas no soro para aeroalérgenos e alimentos. Além disso, a identificação de sensibilização a certos alérgenos já foi associada a maior gravidade e persistência da asma, de maneira que estes alérgenos podem atuar como biomarcadores da asma grave<sup>40</sup>.

A utilização das plataformas multiplex na asma, especialmente nas formas graves ou de difícil controle, tem sido alvo de diversos estudos. Lombardi et al.<sup>40</sup>, em 2017, apresentaram uma revisão da literatura sobre a importância da sensibilização alérgica na asma grave, descrevendo os principais alérgenos envolvidos. A sensibilização a fungos se associa com asma mais grave, hospitalização em adultos e hiper-responsividade em crianças. *Cladosporium* e *Alternaria* respondem pelas espécies mais relacionadas à asma persistente e grave, e os componentes *Asp f 1* e/ou *Asp f 3* são associados a asma alérgica. As crianças com asma grave e sensibilizadas a fungos costumam apresentar maior necessidade de corticosteroides orais.

Em relação aos polens, os autores demonstraram que a prevalência da asma é maior nos pacientes sensibilizados a esses agentes, e com maior gravidade naqueles com sensibilização para polens-frutas. Apontam, ainda, uma relação entre tempestades de

polens e crises graves de asma, onde *Parietaria*, gramíneas e *Olea*, associados a agentes poluentes, respondem como os principais desencadeantes<sup>40</sup>.

Entre os animais domésticos, a literatura tem demonstrado que a presença de sensibilização a três ou mais componentes de animais é fortemente associada com asma grave ou não controlada. A explicação para a reatividade cruzada entre cão, gato e cavalo está relacionada à sensibilização ao componente lipocalina (*Can f 6* e *Fel d 4*). Os componentes *Fel d 1* e *Can f 2* estão associados à presença de asma; *Can f 3*, à gravidade da rinite; e *Equ c 3*, à gravidade da asma<sup>40</sup>. A Tabela 2 descreve os principais alérgenos totais e respectivos componentes associados à asma grave.

Outro estudo tipo caso controle desenvolvido na Suécia por Konradsen et al.<sup>42</sup> também demonstrou maior associação entre asma grave e componentes de alérgenos do gato, cão e cavalo, o que não foi identificado quando se utilizaram extratos completos. Neste estudo, a sensibilização a três ou mais lipocalinas associou-se fortemente à asma grave.

Borres et al.<sup>43</sup> descreveram que, para o gato, o componente *Fel d 1* é considerado o componente de sensibilização primária mais relacionado à asma e até 90% dos alérgicos ao gato apresentam IgE específica para *Fel d 1*. O componente *Fel d 2*, relacionado à

albumina sérica do gato, pode representar reação cruzada com albuminas de outros animais, como *Can f 3* (cão), *Equ c 3* (cavalo), *Sus s PSA* (porco) e *Bos d 6* (vaca), mas com menor chance de reatividade clínica. Para o cão, os componentes relacionados à sensibilização primária são *Can f 1*, *Can f 2* e *Can f 5*. A sensibilização às baratas (*Blatella sp* e *Periplaneta sp*) acarreta maior morbidade, associação com maior gravidade, pior controle dos sintomas e maior risco de idas a serviços de emergência<sup>40</sup>. A sensibilização para alimentos foi importante apenas para a asma ocupacional em trabalhadores da indústria alimentícia, onde o trigo e seus componentes (LTP, *Tri a 14*, alfa amilase) são mais importantes que os do glúten (glutenina, ômega 5 gliadina), na revisão realizada por Lombardi et al.<sup>40</sup>.

Em estudo multicêntrico desenvolvido por Patelis et al.<sup>44</sup>, 467 pacientes adultos europeus (371 sem asma e 96 com asma) foram avaliados por meio de plataforma multiplex para 103 componentes alergênicos. Os resultados demonstraram que sensibilização a pelo menos um alérgeno estava presente em 70% dos asmáticos e 40% dos não asmáticos. A presença de múltiplas sensibilizações se mostrou preditiva para maior risco de asma, inflamação das vias aéreas (mensuradas pela expiração de óxido nítrico) e hiper-responsividade brônquica.

**Tabela 2**

Alérgenos totais e respectivos componentes associados à asma grave

Fontes	Alérgenos	Componentes
Fungos	<i>Cladosporium</i> <i>Alternaria</i>	– <i>Asp f 1; Asp f 3</i>
Animais	Gato Cão Cavalo ≥ 3 lipocalinas	<i>Fel d 1</i> <i>Can f 2</i> <i>Equ c 1; Equ c 3</i>
Baratas	<i>Blatella germanica</i> <i>Periplaneta americana</i>	– –
Polens	Gramíneas <i>Parietaria</i> <i>Olea</i>	– – –

Um estudo recente avaliou a pesquisa de sensibilização alérgica em crianças e adolescentes com asma grave por diferentes métodos<sup>45</sup>. Quando comparadas com dois métodos tradicionais de avaliação de sensibilização (ImmunoCAP e *prick test*), as plataformas multiplex forneceram informações novas e clinicamente relevantes em 47% dos pacientes, incluindo casos de sensibilização a componentes importantes de alimentos, componentes envolvidos na síndrome da alergia oral, marcadores de asma grave e alérgenos “ocultos”, incomuns na região e não suspeitos pela história clínica.

Apesar de promissor, ainda não há consenso sobre as situações onde a pesquisa de sensibilização alérgica por plataforma multiplex deva ser indicada nos pacientes com asma. Fatores como o custo do teste e seu potencial benefício clínico devem ser considerados, com melhor relação custo/benefício nos casos graves ou de difícil controle.

### Rinoconjuntivite alérgica

A prevalência da rinite alérgica (RA) pode chegar a 30% na população geral, tornando-a a mais comum doença crônica na população pediátrica<sup>46</sup>. Em aproximadamente um terço dos casos pode ser acompanhada da asma alérgica<sup>47,48</sup>. Além do acometimento frequente das vias aéreas inferiores, estima-se que mais da metade dos pacientes com RA apresentem sintomas oculares compatíveis com conjuntivite alérgica, embora frequentemente o quadro ocular seja negligenciado<sup>49,50</sup>. Estudos recentes sugerem que até 50% da população pode apresentar sintomas sugestivos de alergia ocular, o que se denomina rinoconjuntivite alérgica (RCA)<sup>51</sup>. Dados nacionais apontam ainda que, comparando pacientes asmáticos atópicos e não atópicos, a frequência de sintomas nasais não diferia entre os grupos, mas a presença de sintomas oculares era associada ao fenótipo alérgico<sup>52</sup>.

Há ainda poucos estudos acerca da pesquisa de sensibilização a componentes alergênicos neste grupo de pacientes. Em um estudo realizado em Cingapura, pacientes atópicos com RA, asma e DA foram avaliados. Os autores verificaram que a sensibilização a ácaros foi associada ao fenótipo de RA, mas o ISAC não demonstrou ser útil como ferramenta de triagem, caso a suspeita principal (clínica ou epidemiológica) fosse de monossensibilização<sup>53</sup>. Jung et al., na Coreia, mostraram que a concordância entre ISAC e ImmunoCAP é bastante elevada para os ácaros *Dermatophagoides sp*, mas o mesmo não

ocorreu com os polens de bétula ou com o fungo *Alternaria alternata*, para os quais a sensibilidade do ImmunoCAP foi superior ao ISAC<sup>54</sup>.

O número de sensibilizações a alérgenos parece funcionar como parâmetro na distinção entre paciente com RA apenas daqueles com predisposição também à asma. Resultados de uma coorte britânica demonstraram que crianças com rinoconjuntivite eram mais sensibilizadas a ácaros e polens, enquanto as asmáticas eram sensibilizadas não só a essas duas fontes de antígenos, mas também a epitélios de animais<sup>55</sup>. Um estudo em atletas de elite participantes das Olimpíadas de Pequim avaliou 72 indivíduos polissensibilizados por meio do ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> 56. Além de distinguir alergias genuínas e sensibilização por reatividade cruzada, o método confirmou que o fenótipo RCA era mais associado à monossensibilização, ao passo que asmáticos eram mais frequentemente polissensibilizados.

Em Curitiba, 101 crianças com RA realizaram teste cutâneo para o pólen de *Lolium multiflorum*, entre outros aeroalérgenos, e dosagem de IgE específica por plataforma multiplex ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> versão 103. A sensibilização alérgica ao pólen de *Lolium multiflorum* determinada por teste cutâneo alérgico foi de 14,9%; a sensibilização aos componentes de gramíneas mais frequentes foram *Cyn d 1* em 16,8%, *Phl p 1* e *Phl p 4* em 14,8% e 12,9%, respectivamente<sup>57</sup>.

Em relação aos ácaros, a sensibilização a *Dermatophagoides sp* e *Blomia tropicalis* apresenta acurácia semelhante pelo ISAC quando comparado ao ImmunoCAP e testes de punção. Além disso, os componentes *Der p 1* e *Der p 2* se correlacionam com atopia e níveis séricos de IgE para *Der p*, diferentemente dos componentes *Der p 10* e MUXF3 (bromelina)<sup>58,59</sup>.

Em relação à sensibilização a fungos, não há estudos realizados especificamente em RCA utilizando a técnica *microarray*. Um estudo retrospectivo em crianças com RCA ou asma comparou o componente *Alt a 1* dosado pelo método ImmunoCAP e a fonte de alérgeno *Alternaria sp*. Os resultados apontaram que a acurácia de ambos é bastante comparável, sugerindo que qualquer um poderia ser utilizado para avaliar sensibilização<sup>60</sup>.

À semelhança do que é descrito para asma, alérgenos de animais ditos “peludos” podem estar associados a RCA. O principal fato a ser conhecido pelo médico assistente ao paciente exposto ou sensibilizado a animais domésticos, particularmente cão e



gato, é a de que as albuminas (exemplos *Fel d 2*, *Can f 3*) são proteínas que não acarretam sintomas e apresentam reatividade cruzada entre si, ao passo que as lipocalinas (*Can f 1* e *Can f 2*) e secretoglobinas (*Fel d 1*) são associadas a reatividade clínica e não compartilham mimetismo molecular. Neste contexto, foi sugerido que o ImmunoCAP ISAC® poderia ser indicado com vistas a diferenciar sensibilização de alergia, ou mesmo para avaliar indivíduos de maior risco para futura reatividade, de acordo com o grau de exposição<sup>61</sup>. Nessa mesma linha, uma coorte sueca recentemente publicada revelou que os componentes *Fel d 1* e *Can f 1* documentados pelo *chip* multiplex eram melhores preditores da evolução da alergia do que os extratos de gato e cão<sup>62</sup>.

A plataforma multiplex tem sido utilizada na detecção de sensibilização precoce para componentes de polens e posterior desenvolvimento de RA. Em uma coorte alemã de nascidos vivos, foi aplicado questionário e coletada amostra de sangue de 820 crianças com 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10 e 13 anos. Diagnóstico de RA sazonal relacionada ao pólen foi realizado de acordo com sintomas nasais. Anticorpos IgE específicos para *Phleum pratenses* e 8 componentes foram realizados por ImmunoCAP® e plataforma multiplex. Cento e setenta e sete desenvolveram RA sazonal. A sensibilização ao *Phl p 1* foi precoce e a mais comum (78%) nas crianças com RA. A sensibilização aos 3 anos apareceu como fator preditivo de rinite alérgica aos 12 anos<sup>63</sup>. Westman e cols.<sup>64</sup> realizaram estudo com 764 crianças com plataforma multiplex para detecção de IgE específica para investigação da patogênese de IgE para proteínas da família PR-10 e RA à bétula aos 16 anos. O risco de persistência de RA à *Bet v 1* aos 16 anos foi oito vezes maior (OR = 8,2) quando a criança apresentava sensibilização a PR-10 aos 4 anos.

O uso dos CRD também pode modificar a indicação de imunoterapia específica na RA por polens<sup>65</sup>. Além disso, a diminuição dos níveis de IgE, associada ao aumento de IgG4 específica podem nortear a eficácia do tratamento<sup>66</sup>.

Dois estudos recentes utilizaram a técnica multiplex para detecção dos componentes alergênicos na lágrima em pacientes com alergia ocular, sendo um deles um relato de caso<sup>67</sup>, e o outro, um artigo de uma série de 10 pacientes com ceratoconjuntivite vernal<sup>68</sup>. Ambos demonstraram que a IgE específica por componentes é quantificável pelo método ISAC na lágrima, e pode diferir dos resultados da IgE específica sérica. Esses dados sugerem que, num

futuro próximo, os CRD em secreções possam ser incorporados e colaborar no diagnóstico etiológico das doenças alérgicas, particularmente em quadros complexos, como a ceratoconjuntivite vernal.

### Anafilaxia e alergia ao látex

Assim como as doenças alérgicas de uma maneira geral, a prevalência da anafilaxia está aumentando, atualmente entre 0,05% a 2% da população geral<sup>69</sup>. Seu diagnóstico, embora eminentemente clínico, é subestimado em cerca de 80% dos pacientes, pois mimetiza doenças como asma brônquica e urticária, e pode se apresentar sem hipotensão<sup>70</sup>.

A anafilaxia pode envolver mecanismos imunológicos (dependentes ou não da IgE) e não imunológicos; pode ser idiopática e confundida com desordens como síndrome carcinoide, feocromocitoma e angioedema, hereditário ou adquirido<sup>71</sup>. Entre os fatores de risco para a anafilaxia estão o grau de sensibilização para um determinado alérgeno, a qualidade da ligação com a IgE, via de contato (cutâneo, trato gastrointestinal, parenteral) e a presença de cofatores<sup>69</sup>. Tais cofatores podem ser intrínsecos, como as doenças atópicas (31,8%), cardiovasculares (18,5%) e as doenças de pele (0,7%); extrínsecos, como os medicamentos, e, por último, podem ser fatores que modulam diretamente a resposta imunológica, como o exercício (15,9%), ingestão de álcool (1% a 15,2%) e as infecções (1,3% a 11%)<sup>69</sup>. Os quadros de anafilaxia estão mais comumente relacionados a alimentos, medicamentos e picadas de insetos *Hymenoptera*, e podem estar relacionados ao exercício físico (com ou sem relação com alimentos) e desordens mastocitárias clonais<sup>70</sup>.

O impacto na qualidade de vida nos pacientes com anafilaxias é extremamente negativo, enquanto que, para o médico, a incapacidade de identificar o alérgeno desencadeante pode acarretar a necessidade de realizar investigações a cada novo episódio. A utilização do ImmunoCAP ISAC® pode auxiliar na investigação dos quadros de anafilaxia, de modo a reduzir a recorrência dos episódios e melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

Em um estudo realizado em 110 pacientes com anafilaxia considerada idiopática submetidos ao ImmunoCAP ISAC®, 55 (48%) não apresentaram sensibilização a qualquer alérgeno, em 35 pacientes (32%) os alérgenos sensibilizados se mostraram irrelevantes para a anafilaxia, mas para 20% dos

pacientes, a identificação de componentes como ômega 5 gliadina e alérgenos do camarão acrescentou informações relevantes para o diagnóstico, que direcionaram o manejo terapêutico<sup>71</sup>.

A anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) é responsável por 5 a 10% de todas as causas de anafilaxia, e em aproximadamente metade dos casos, a ingestão de certos alimentos antes da atividade física predispõe às reações. Dentre os alimentos implicados, o mais conhecido é o trigo, e a ômega 5 gliadina, seu componente que é responsável pela AIE<sup>71</sup>.

A anafilaxia pelo veneno de *Hymenoptera*, principal causa de anafilaxias por inseto, deve ser investigada nos indivíduos com história suspeita, ainda que apresentem testes cutâneos negativos<sup>72</sup>. Cerca de 20 a 40% da população geral possui IgE para *Hymenoptera*, e apenas 0,3 a 7,5% apresentam reação sistêmica<sup>73</sup>. Portanto, resultados positivos podem não estar relacionados com manifestações clínicas e, na ausência de história clínica compatível, exames positivos não são suficientes para prever o risco de reação sistêmica. A pesquisa de IgE para componentes específicos pode aumentar a acurácia do diagnóstico, destacando-se dentre estes a *Api m 1* (abelha)<sup>74</sup>.

A alergia ao látex é situação clínica relevante, não somente pela gravidade dos sintomas, mas pela dificuldade no manejo em situações cotidianas. O diagnóstico é baseado em história e mensuração de IgE específica. Neste sentido, a abordagem molecular tem sido muito importante para a identificação das proteínas responsáveis por incitar reações, e de componentes relacionados a reações cruzadas com outras fontes alergênicas<sup>75</sup>.

Entre os 16 diferentes alérgenos da *Hevea brasiliensis*, os componentes *Hev b 1*, *Hev b 3*, *Hev b 5*, *Hev b 6.01*, *Hev b 7*, *Hev b 8*, *Hev b 9*, *Hev b 10* e *Hev b 11* encontram-se disponíveis no ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup>. Entre eles, os componentes *Hev b 1*, *Hev b 3*, *Hev b 5* e *Hev b 6* podem ser considerados marcadores de reações ao látex, enquanto que o *Hev b 8* (profilina) não apresenta qualquer relevância clínica<sup>76,77</sup>.

## Urticária

Urticárias agudas (com duração menor do que seis semanas) respondem pela grande maioria dos quadros de urticária. São quadros autolimitados, em que a etiologia é melhor investigada por meio de criteriosa e detalhada história clínica.

No caso das urticárias crônicas e/ou recorrentes, no entanto, a investigação diagnóstica é mais complexa, envolvendo a pesquisa de patologias autoimunes, inflamatórias e infecciosas. Alguns estudos ressaltam a indicação do ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> em situações em que mais de 10 alérgenos suspeitos devam ser avaliados para IgE específica<sup>78</sup>.

## Conclusões

A partir do que foi exposto, podemos sugerir que as indicações da pesquisa de IgE específica por *microarray* (ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup>) para as doenças alérgicas incluem: (1) quadros moderados a graves; (2) história clínica que não permite identificar pontualmente alérgenos possivelmente implicados; (3) resposta inadequada ao tratamento habitual inicial; (4) IgE total elevada (> 1000); (5) pacientes polissensibilizados; (6) dificuldade para determinar correlação entre a resposta clínica a dieta de exclusão e/ou exposição a múltiplos alimentos com a sensibilização detectada por meio de outros testes diagnósticos.

A pesquisa de IgE específica por *microarray* (ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup>) não está indicada em casos simples, com história clínica clara, em pacientes monossensibilizados ou tão somente para realizar levantamento de perfil de sensibilização a diversos alérgenos, sem que haja relação com história clínica.

## Referências

- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29:896-904.
- Willumsen N, Holm J, Christensen LH, Würtzen PA, Lund K. The complexity of allergic patients' IgE repertoire correlates with serum concentration of allergen-specific IgE. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1227-36.
- Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1089-94.
- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
- Liu AH, Martinez FD. Natural History of Allergic Diseases and Asthma. In: Leung DYM, et al. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3<sup>a</sup> ed. New York: Elsevier. p:7-17.
- Oettgen HC. Regulation and Biology of Immunoglobulin E. In: Leung DYM et al. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3<sup>a</sup> ed. New York: Elsevier. p. 31-40.

7. Blank U, Falcone FH, Nilsson G. The history of mast cell and basophil research - some lessons learnt from the last century. *Allergy*. 2013;68:1093-101.
8. Williams KW, Milner JD, Freeman, AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(3):523-44.
9. Hamilton RG. Laboratory Diagnosis of Human Allergic Disease. In: Leung DYM, et al. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3ª ed. New York: Elsevier. p.167-76.
10. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:Suppl 23:1-250.
11. Patelis A, Borres MP, Kober A, Berthold M. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46:1022-32.
12. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
13. Santos AF, Brough HA. Making the most of in vitro tests to diagnose food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):237-48.
14. Moreno FJ, Clemente A. 2S Albumin storage proteins: what makes them food allergens? *The Open Biochemistry Journal*. 2008;2:16-28.
15. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, Caldironi G. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:427-32.
16. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:821-30.
17. Fernandez-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1239-47.
18. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:269-73.
19. González-Cervera J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: an evidence-based approach to therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(1):8-18.
20. Armentia A, Martin S, Barrio J, Martin B, Garcia JC, Veja JM, et al. Value of microarray allergen assay in the management of eosinophilic oesophagitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2015;43(1):73-80.
21. Van Rhuijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg AS, Akkerdaas JH, Van Ree R, Terreehorst I, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1095-6.
22. Balmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis*. 2014;32:84-8.
23. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. In: Middleton's *Allergy Principles and Practice*. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. Cap. 34.
24. Campana R, Dzoro S, Mittermann I, Fedenko E, Elisyutina O, Khaïtov M, Valenta R. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:269-77.
25. Ott H, Weibmantel S, Kennes LN, Merk HF, Baron JM, Folster-Holst R. Molecular microarray analysis reveals allergen - and exotoxin-specific IgE repertoires in children with atopic dermatitis. *JEADV*. 2014;28:100-7.
26. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, Cerri A. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:98-108.
27. Eller E, Kjaer HF, Høst A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009;64(7):1023-9.
28. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
29. Manam S, Tsakok T, Till S, and Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:423-9.
30. Caubet JC, Nowak-W grzyn. Atopic dermatitis in infants and young children. In: Sampson HA. *Mount Sinai Expert Guides*. New York: Wiley Blackwell; 2015. Cap.1
31. Cox L, Calderon MA. Allergen Immunotherapy for atopic dermatitis: is there room for debate? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):435-44.
32. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS. Food allergy in infants with atopic dermatitis: limitations of food-specific ige measurements. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1530-8.
33. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Buijzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):352-62.
34. Fedenko E, Elisyutina O, Shtyrbul O, Pampura A, Valenta R, Lupinek C, et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Ped Allergy Immunol*. 2016;27(6):645-9.
35. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:817-24.
36. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007;62:723-8.
37. Gray CL, Levin ML, Toit G. Egg sensitization, allergy and component patterns in African children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(7):709-15.
38. Fung I, Kim JS, Spergel JM. Relating microarray component testing and reported food allergy and food-triggered atopic dermatitis: a real-world analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:173-7.
39. Foong RX, Roberts G, Fox AT, du Toit G. Pilot study: assessing the clinical diagnosis of allergy in atopic children using a microarray assay in addition to skin prick testing and serum specific IgE. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:8-14.
40. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J*. 2017;10:2.
41. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
42. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Gr onlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:187-92.
43. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:454-61.
44. Patelis A, Gunnbjörnsdottir M, Malinovsky A, Matsson P, Onell A, Högman M, et al. Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:397-402.
45. Önell A, Whiteman A, Nordlund B, Baldracchini F, Mazzoleni G, Hedlin G, et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017;72:590-7.
46. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(suppl):S147-334.
47. Giavina-Bianchi P. Defining phenotypes in rhinitis: a step toward personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):151-2.
48. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;11(9):93-100.
49. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(5):471-6.

50. Neto HJ, Rosário NA, Westphal GL, Riedi CA, Santos HL. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(5):399-400.
51. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr.* 2013;89(4):354-60.
52. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and nonallergic asthma have distinct phenotypic and genotypic features. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(3):150-60.
53. Santosa A, Andiappan AK, Rotzschke O, Wong HC, Chang A, Bigliardi-Qi M, et al. Evaluation of the applicability of the Immunosolid-phase allergen chip (ISAC) assay in atopic patients in Singapore. *Clin Transl Allergy.* 2015;27:5-9.
54. Jung JH, Kang IG, Kim ST. Comparison of component-resolved diagnosis by using allergen microarray with the conventional tests in allergic rhinitis patients: the first using in Korea. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015;8(4):385-9.
55. Prospero MC, Belgrave D, Buchan I, Simpson A, Custovic A. Challenges in interpreting allergen microarrays in relation to clinical symptoms: a machine learning approach. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):71-9.
56. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C, Tranquilli C, Melioli G, Canonica GW, et al. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy.* 2012;67(12):1557-64.
57. Araujo LML, Rosário NA, Mari A. Molecular-based diagnosis of respiratory allergic diseases in children from Curitiba, a city in Southern Brazil. *Allergol Immunopathol.* 2016;44(1):18-22.
58. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available D. Pteronyssinus Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(9):1406-15.
59. Zeng G, Luo W, Zheng P, Wei N, Huang H, Sun B, Zhao X. Component-Resolved Diagnostic Study of Dermatophagoides Pteronyssinus Major Allergen Molecules in a Southern Chinese Cohort. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):343-51.
60. Nieto M, Lafuente I, Calderon R, Uixera S, Pina R, Calaforra S, et al. Component-resolved diagnosis: performance of specific IgE to *Alternaria* compared to Alt a 1. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):832-4.
61. Liccardi G, Bilò MB, Manzi F, Piccolo A, Di Maro E, Salzillo A. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(5):163-7.
62. Asarnej A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813-21.
63. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:894-901.
64. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1199-206.
65. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Businco ADR, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:75-81.
66. Schmid JM, Wuurtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Pretreatment IgE sensitization patterns determine the molecular profile of the IgG4 response during up dosing of subcutaneous immunotherapy with timothy grass pollen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:562-70.
67. Baye A, Batellier L, Doan S, Bury T, Vitte J. Multiplex assay of specific IgE antibodies in tear fluids by means of microarray technology. *J Fr Ophtalmol.* 2016;39(7):e183-5.
68. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Plebani M. Microarray-based IgE detection in tears of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(7):641-5.
69. Wölbinger F & Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy.* 2013;68:1499-508.
70. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:321-3.
71. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, Deacock S, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol.* 2014;177:483-90.
72. Golden DBK. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2015;35:287-302.
73. Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy.* 2011;66:1395-16.
74. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148:261-4.
75. Garnier L, Selman L, Rouzaire P, Bouvier M, Roberts O, Bérard F, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44(2):73-9.
76. Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, Hipler UC, Elsner P. Diagnostic value of the ISAC allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87:775-81.
77. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Translational Allergy.* 2014;4:28.
78. Nettis E, Bonifazi F, Bonini S, Di Leo E, Maggi E, Melioli G, et al. Molecular diagnosis and the Italian Board for ISAC. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(2):68-73.

---

Conflito de interesses: os autores referem ter recebido "fee" da ThermoFisher Diagnostic por consultoria técnico-científica.

Correspondência:  
Renata Rodrigues Cocco  
recocco@hotmail.com