

Alergia na idade pediátrica: Avaliação dos métodos de rastreio laboratorial

HELENA RAMALHO*; LOURENÇO LABANDEIRO*; RUI CERQUEIRA*; EMÍLIA MANSO PRETO**; CRISTINA BRAGA***; JOANA MOURA*

RESUMO

Objectivos: Foi efectuada uma avaliação dos resultados laboratoriais do estudo alergológico numa população pediátrica, com o objectivo de: 1) avaliar a acuidade diagnóstica dos métodos de rastreio (IgE total, Phadiatop e Fx5E) comparativamente às determinações individualizadas de IgE específica nos mesmos doentes; 2) estudar as principais características dos grupos de doentes com IgE específica para inalantes ou alimentos, bem como do subgrupo com IgE específica para a barata; 3) sugerir uma metodologia de rastreio alergológico laboratorial na população pediátrica do nosso meio.

Material e métodos: Foram revistos os processos clínicos dos doentes que realizaram determinações de IgE específica durante 1998. A IgE total foi considerada positiva quando superior a duas vezes o desvio padrão relativamente aos valores de referência. As determinações de IgE específica foram consideradas positivas quando superiores ou iguais à classe 2 (classe 1 nos alérgenos alimentares). Para uma análise da determinação de IgE específica a amostra foi dividida em 3 grupos: Grupo I com determinações positivas para os alimentos; Grupo II com determinações positivas para os ácaros e Grupo III com determinações positivas para os pólenes.

Resultados: Efectuaram determinações de IgE específica 194 doentes durante 1998. O sexo feminino e masculino corresponderam a 46 e 54% respectivamente; a idade média foi de $4,9 \pm 3,6$ anos. A IgE total apresentou uma sensibilidade e especificidade de 87 e 64% respectivamente; verificou-se um aumento da sua especificidade para valores de IgE total superiores a duas vezes 2SD. O Phadiatop e Fx5E apresentaram uma sensibilidade de 98,5 e 95,8% respectivamente. As idades médias para os Grupos I,

II e III foram 2,4, 6,9, e 8,8 anos respectivamente. A sensibilização ao leite de vaca, *D. pteronyssinus* e gramíneas correspondeu a 61%, 87% e 86% das determinações de IgE específica do Grupo I, II e III, respectivamente. A clínica era dermatológica em 57% dos doentes do Grupo I e respiratória em 91% dos doentes do Grupo III. Os doentes com determinações positivas para a barata apresentavam, na maioria ou totalidade residência rural, baixo nível socioeconómico, asma persistente, valores elevados de IgE total e sensibilização universal aos ácaros do pó da casa.

Conclusões: A IgE total é um método de rastreio pouco sensível e com baixa especificidade. Quer o Phadiatop, quer o Fx5E provaram ser métodos de rastreio alergológico de elevada acuidade. A pesquisa de IgE específica para a barata estará mais indicada no doente com asma persistente e sensibilização simultânea aos ácaros. Perante uma suspeita de atopia os autores propõem que sejam efectuados, numa primeira fase, os exames de rastreio alergológico (Phadiatop; Fx5E) e, numa segunda fase, a determinação de IgE específica, preferencialmente pelo médico especialista.

Palavras-chave: criança, rastreio alergológico, IgE total, Phadiatop, Fx5E, IgE específica, Pharmacia UniCAP System.

SUMMARY

ALLERGY IN PEDIATRIC AGE: EVALUATION OF LABORATORIAL SCREENING METHODS

Objectives: An evaluation of laboratory results about the study of atopy in childhood was accomplished, aiming: 1) to evaluate the diagnostic acuteness of the screening methods (total IgE, Phadiatop and Fx5E) comparatively to individualised determinations of specific IgE in the same patients; 2) to study the main characteristics of groups of patients with specific IgE to inhalant allergens or food as well as the subgroup with specific IgE to cockroach; 3) to suggest a laboratorial screening methodology of atopy in a pediatric population of our environment.

* Consulta de Alergologia Pediátrica - Serviço de Pediatria

** Imunologia - Serviço de Patologia Clínica

Hospital de Santa Luzia - Viana do Castelo

*** Departamento de Sistemas e Produção da Universidade do Minho - Braga

Material and Methods: The clinical files of the patients who accomplished determinations of specific IgE during 1998 were revised. The total IgE was considered high when it was over 2 SD relating to the values of reference. The determination of specific IgE was considered positive when it was superior or equal to the level 2 (level 1 in food allergens).

For an analysis of the determination of specific IgE, the sample was divided into three groups: group I with positive determinations to food; group II with positive determinations to house dust mite; group III with positive determinations to pollen.

Results: 194 patients accomplished determinations of specific IgE during 1998. Females and males corresponded to 46 and 54% respectively; the average age 4.9 +/- 3.6. The total IgE showed a sensibility and specificity of 87 and 64% respectively; a rise of specificity to values of total IgE twofold superior to 2SD.

Phadiotop and Fx5E showed a sensibility of 98.5 e 95.8% respectively. The average ages for group I, group II and group III were 2.4, 6.9 and 8.8 years respectively.

Sensibility to cow milk, dermatophagoide pteronyssinus and gramineae corresponded to 61%, 87% and 86% of determinations of specific IgE of group I, group II and group III respectively. We had dermatologic symptoms in 57% of the patients of group I and respiratory symptoms in 91% of the patients of group III. The patients with positive determinations to cockroach had totally or in their majority rural environment, low social-economic level, persistent asthma, high values of Total IgE and general sensibility to house dust mite.

Conclusions: Total IgE is a screening method of low sensibility and specificity. Either Phadiotop or Fx5E proved to be high acuteness methods for allergologic screening. The research on specific IgE to cockroach must be carried out in patients with persistent asthma and simultaneous sensibility to house dust mite. Facing a suspicion of atopy, the authors propose exams of allergologic screening (Phadiotop; Fx5E) to be done in a first phase and the determinations of specific IgE in a second one, preferably by a specialist physician.

Key words: child, allergologic screening, total IgE, Phadiotop, Fx5E, specific IgE, Pharmacia UniCAP System.

INTRODUÇÃO

A patologia alérgica apresenta uma prevalência elevada na idade pediátrica que, segundo vários estudos internacionais tem subido nos últimos anos. Além disso, constitui uma patologia que implica custos significativos para o Sistema Nacional de Saúde. Quer devido à inespecificidade clínica, quer pela necessidade de uma abordagem terapêutica adequada (medidas de evicção, terapêutica hipossensibilizante, etc), o estudo da criança alérgica implica frequentemente o recurso a métodos de

estudo alergológico na tentativa de identificação do agente etiológico sensibilizante ¹.

Os métodos laboratoriais de estudo da criança com alergia incluem métodos de rastreio para o diagnóstico de sensibilização a alergénios inalantes, representado pelo Phadiatop (composto por oito grupos de pneumoalergénios) ou alergénios alimentares, representado pelo Fx5 (composto pelos seis alergénios alimentares de maior relevo na patologia alérgica da criança) (Fig. 1). Incluem

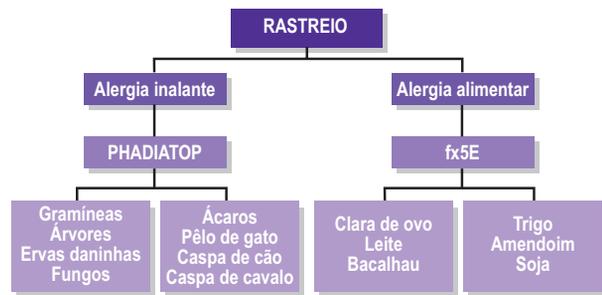


Figura 1: Métodos laboratoriais para rastreio de sensibilidade atópica

ainda métodos de diagnóstico específico representado “in vitro” pela determinação de IgE específica ^{1,2,3}.

Foi efectuada uma avaliação dos resultados laboratoriais do estudo alergológico numa população pediátrica, com o objectivo de: 1) avaliar a acuidade diagnóstica dos métodos de rastreio (IgE total, Phadiatop e Fx5) comparativamente às determinações individualizadas de IgE específica nos mesmos doentes; 2) estudar as principais características dos grupos de doentes com IgE específica para inalantes ou alimentos, bem como do subgrupo com IgE específica para a barata; 3) sugerir uma metodologia de rastreio alergológico laboratorial na população pediátrica do nosso meio.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os processos clínicos de todos os doentes seguidos na consulta externa de pediatria que, no decurso da sua investigação alergológica efectuaram determinações de IgE específica durante 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 1998. A avaliação dos processos clínicos foi efectuada por quatro pediatras dedicados à área de imunologia pediátrica, sem conhecimento dos resultados laboratoriais e sempre com a autorização do médico assistente hospitalar do doente.

Todas as crianças estudadas, além do hemograma completo efectuaram doseamento da IgE total, métodos de rastreio de IgE específica para pneumoalergénios e/ou alergénios alimentares (Phadiatop e Fx5E, respectivamente) e determinações da IgE específica pelo método Pharmacia UniCAP FEIA System ^{2,4,5}.

A IgE total foi considerada elevada ou positiva quando apresentava valores superiores a dois desvio padrão (2SD)

relativamente aos valores de referência para a idade, utilizados pelo laboratório e fabricante dos reagentes ⁶.

Para a análise da relação IgE total / determinação de IgE específica foi considerado o valor de IgE total em número de vezes os dois desvio padrão.

Considerando o limite inferior de detecção de IgE específica pelo método utilizado (0,35 KU/l), a determinação de IgE específica foi considerada positiva quando igual ou superior a concentrações de 0,7 KU/l (Classe 2) para os pneumoalergénios, que corresponde a níveis moderados de anticorpos IgE específicos, ou igual ou superior a 0,35 KU/l (Classe 1) para os alergénios alimentares, que corresponde a níveis baixos de anticorpos IgE específicos⁴. Esta diferença de critérios foi estabelecida com base na baixa sensibilidade deste método para detecção de alergénios alimentares, mesmo quando considerados positivos valores inferiores ⁷.

Para a análise da sensibilidade e especificidade da IgE total, Phadiatop e Fx5, estudou-se a concordância entre a positividade ou negatividade destes exames e a das determinações de IgE específica.

Para a análise das principais características (idade, tipo de alergénio, clínica) dos doentes com determinações de IgE específica, a amostra foi dividida em três grupos: **Grupo I** com determinação de IgE específica positiva isoladamente para os alergénios alimentares; **Grupo II** com determinação de IgE específica positiva para os ácaros sendo ou não positivo para os alergénios alimentares; **Grupo III** com determinação de IgE específica positiva para os pólenes sendo ou não positiva para os ácaros.

Cada Grupo de determinação de IgE específica foi avaliado quanto à idade, tipo de alergénio e clínica do doente. Para avaliação da idade, devido à elevada sobreposição de valores foi utilizado um gráfico de dispersão.

Foi considerado o diagnóstico de asma em toda a criança com dispneia recorrente (mínimo de dois episódios) detectada e documentada pelo Médico Assistente ou em Serviço de Urgência, uma vez excluídas outras situações patológicas, congénitas ou adquiridas, que mais frequentemente provocam dispneia nas crianças⁸. Da mesma forma, foi considerado o diagnóstico de rinite, perene ou sazonal, em toda a criança com quadro clínico de espirros paroxísticos, rinorreia aquosa, obstrução nasal e prurido do nariz, palato, faringe ou ouvidos, com ou sem sintomas oculares associados. Foram consideradas como manifestações dermatológicas a dermatite atópica, sempre que preenchia os critérios diagnósticos estabelecidos para esta entidade, e a urticária baseada em critérios clínicos (máculas-pápulas pruriginosas recorrentes). As manifestações gastrointestinais (diarreia, vômitos, cólicas) foram consideradas em toda a criança onde se verificava uma associação temporal entre a sintomatologia e a ingestão de determinado alimento ⁸⁻¹².

Os doentes com determinação IgE específica positiva para a barata foram avaliados quanto à idade, residência,

Classe de Graffar, clínica, IgE total e doseamento da IgE específica relativa a outros alergénios.

A análise estatística incluiu cálculo de sensibilidade, taxa de falsos negativos (1-sensibilidade), especificidade, taxa de falsos positivos (1-especificidade), médias, desvio padrão (SD) e teste do qui-quadrado para avaliação da independência das variáveis sendo considerado significativo quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 194 processos de doentes que efectuaram determinações de IgE específica durante 1998. A relação sexo feminino / sexo masculino foi de 1:1,1. A idade média foi de $4,9 \pm 3,6$ anos (1 mês – 17 anos).

A IgE total positiva (superior a dois desvio padrão) apresentou uma sensibilidade de 87,6 e especificidade de 64,2% (Quadro I). Verificamos um aumento da sua

Quadro I: Concordância entre o aumento da IGE total e as determinações de IgE específica. IgE: sensibilidade de 87,6% e especificidade de 64,2%.

IgE total (n = 170)	IgE específica	
	Positiva	Negativa
Positiva (> 2SD)	78	29
Negativa (\leq 2SD)	11	52

especificidade para valores superiores a duas vezes dois desvio padrão (Fig. 2).

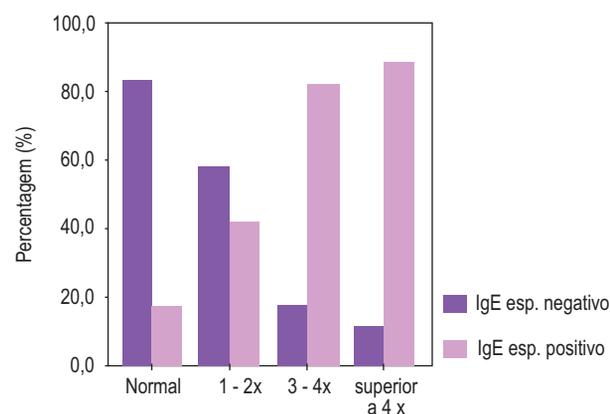


Figura 2: Relação da presença de IgE específica com o nível de IgE total (múltiplos de desvio padrão).

O Phadiatop apresentou uma sensibilidade de 98,5 e especificidade de 90,4% (Quadro II).

O Fx5 apresentou uma sensibilidade de 95,8 e especificidade de 95,1% (Quadro III).

A sensibilidade e especificidade destes dois exames em conjunto foi de 97,3 e 92,8%, respectivamente.

As determinações de IgE específica foram positivas em 101 doentes. O Grupo I (alimentos) foi constituído por 31 doentes com idade média de $2,4 \pm 1,9$ anos (1 mês-7

Quadro II: Concordância entre Phadiatop e as determinações de IgE específica. Phadiatop: sensibilidade de 98,5% e especificidade de 90,4%.

Phadiatop (n = 140)	IgE específica	
	Positiva	Negativa
Positiva	66	7
Negativa	1	66

anos); o Grupo II (ácaros) foi constituído por 41 doentes com idade média de $6,9 \pm 3,9$ anos (15 meses-13 anos); o Grupo III (pólen) foi constituído por 29 doentes com idade média de $8,8 \pm 3,2$ anos (4-17 anos) (Fig. 3).

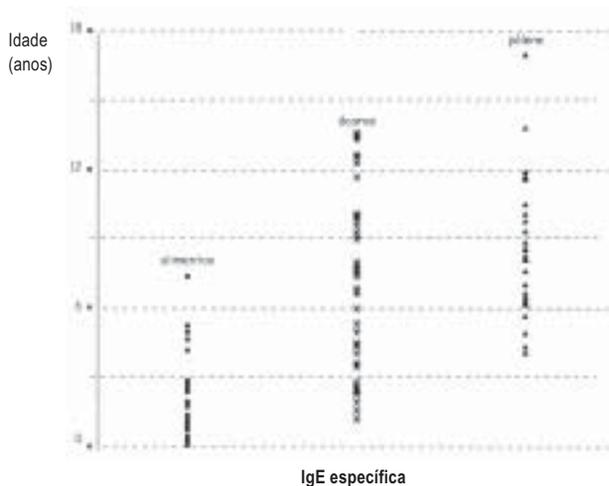


Figura 3: Distribuição etária dos 3 grupos com diferente sensibilização alérgica.

Relativamente ao tipo de alérgeno verificamos positividade no Grupo I para o leite em 61% e para o ovo em 48%; no Grupo II para o *Dermatophagoides pteronyssinus* em 87% e para o *Dermatophagoides farinae* em 85% e no Grupo III para as gramíneas em 86% das determinações de IgE específicas (Quadro III).

Quadro III: Concordância entre Fx5 e as determinações de IgE específica. Fx5: sensibilidade de 95,8% e especificidade de 95,1%.

Fx5 (n = 120)	IgE específica	
	Positiva	Negativa
Positiva	46	4
Negativa	2	77

Relativamente à clínica, as manifestações dermatológicas surgiram em 57,5% dos doentes do Grupo I; a asma e rinite surgiram em 70 e 50% dos doentes do Grupo II e 66 e 33% dos doentes do Grupo III, respectivamente (Quadro IV). Sendo assim, verificou-se um predomínio, estatisticamente significativo, das manifestações dermatológicas no Grupo I relativamente aos

Quadro IV: Positividade da IgE específica nos 3 grupos com diferente sensibilização alérgica.

Grupo I (n = 31)	IgE específica positiva (%)
Leite de vaca	61
β -lactoglobulina	71,4
α -lactoalbumina	57
Caseína	42,8
Ovo	48,3
Clara de ovo	93
Gema de ovo	20
Trigo, amendoim, soja, bacalhau	6,4
Grupo II (n = 41)	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	87,8
<i>Dermatophagoides farinae</i>	85,3
<i>Dermatophagoides microceras</i>	65,8
Euroglyphus	9,7
Pó de casa	9,7
Grupo III (n = 39)	
Gramíneas	86,2
Ervas	34,4
Árvores	31

Grupos II e III. Da mesma forma verificou-se um predomínio estatisticamente significativo, das manifestações respiratórias (asma e rinite) nos Grupos II e III relativamente ao Grupo I.

As determinações de IgE específica foram positivas para a barata em oito doentes. A relação sexo feminino / sexo masculino foi de 1: 1,6. A idade média foi de $9,7 \pm 1,2$ anos. Tinham residência rural seis doentes. Todos os doentes eram da classe 4 de Graffar. Relativamente à clínica, sete doentes tinham asma, de carácter persistente em cinco. O doseamento de IgE total revelou valores elevados em todos, com uma média de vinte e quatro vezes os dois desvio padrão. O Phadiatop foi positivo em todos os doentes. A determinação de IgE específica foi positiva para os ácaros em todos os doentes com valores superiores a 17,5 KU/L (Classe 3).

DISCUSSÃO

A crescente consciencialização da elevada prevalência da patologia atópica na idade pediátrica juntamente com a necessidade de diferenciação de criança alérgica *versus* não alérgica esteve na origem do desenvolvimento de diversos métodos para o diagnóstico *in vitro* desta patologia.

Sendo este trabalho baseado apenas em métodos laboratoriais de estudo alergológico, a metodologia de avaliação da acuidade diagnóstica destes métodos laboratoriais por outro método laboratorial (determinação de IgE específica), apesar de semelhante à metodologia de outros trabalhos publicados, poderá introduzir alguns viés. Este aspecto poderá ser compensado parcialmente pela elevada especificidade da determinação de IgE específica.

Quadro V: Positividade da IgE específica: manifestações clínicas nos 3 grupos com diferente sensibilização alérgica (I: alimentos; II: ácaros; III: pólenes.

Grupo I (n = 31)	(%)
Manifestações dermatológicas (eczema)	57,5
Asma	28,5
Sintomatologia gastrointestinal	14
Grupo II (n = 41)	
Asma	70
Rinite	50
Manifestações dermatológicas	5
Grupo III (n = 29)	
Asma	66,6
Rinite	33,3
Manifestações dermatológicas	8,3

De salientar que, apesar de não pertencer aos objectivos deste trabalho, os testes cutâneos continuam a ser, de forma mais ou menos consensual, sempre que viável, a abordagem inicial preferencial. No entanto, a utilidade dos métodos laboratoriais é particularmente relevante na idade pediátrica pelas maiores dificuldades de standardização e interpretação dos métodos *in vivo*, como por exemplo, no diagnóstico da sensibilização a alimentos¹³.

A quantificação da IgE total é considerada um método de rastreio limitado na criança com atopia devido à elevada sobreposição de valores entre a criança atópica *versus* não atópica. O presente estudo comprova a ideia de que a IgE total é um método de rastreio pouco sensível e com baixa especificidade. Isto significa que valores normais de IgE total não excluem a hipótese de atopia e que valores elevados (superiores a dois desvio padrão) são pouco informativos^{1,8}.

Trabalhos anteriores demonstraram uma relação entre as concentrações séricas de IgE total e o grau de estimulação alérgica ou o número de alérgenos para os quais a criança está sensibilizada^{8,14}. Este aspecto foi de certa forma comprovado neste estudo onde verificamos uma relação entre valores crescentes de IgE total e um aumento no seu poder discriminativo (Fig.2). Sendo assim, devido ao aumento da sua especificidade, valores de IgE total superiores a duas vezes dois desvio padrão, constituem um forte indicador de patologia atópica. De salientar que este aspecto não exclui nem contraria o prosseguimento do estudo naqueles doentes com valores de IgE total negativos e suspeita clínica de atopia.

O Phadiatop e o Fx5 revelaram ser métodos laboratoriais de elevada sensibilidade (sensibilidade conjunta de 97,3%) o que significa uma elevada capacidade na detecção da doença e uma taxa de falsos negativos muito baixa (1 - sensibilidade), ambos critérios essenciais para a eleição dum método de rastreio de elevada acuidade^{1-3,15-17}.

A análise da idade média por grupo de determinação de IgE específica, apesar de uma marcada sobreposição entre os grupos, que impossibilitou o tratamento estatístico destes dados, revelou o fenómeno de sensibilização progressiva a diferentes tipos de alérgenos (alimentos, ácaros e pólenes) com a idade, denominado de “marcha alérgica”^{8,18}. Sendo assim os alérgenos alimentares mostraram-se relevantes sobretudo nos grupos etários mais baixos e, abaixo dos cinco anos, deverão fazer parte dos testes de rastreio de atopia. Segundo dados actuais, a sensibilização aos alérgenos inalantes tem início pelos dois anos de idade com a sensibilização aos ácaros da poeira doméstica; a sensibilização aos pólenes é muito rara e de relevância discutível antes dos quatro anos, ambos aspectos confirmados neste estudo^{8,14,15,19}.

Vários estudos demonstraram que a apresentação da doença alérgica é modificada com o crescimento. As manifestações gastrointestinais e dermatológicas tendem a desaparecer enquanto as manifestações respiratórias se tornam mais frequentes. Da mesma forma, a alergia aos alimentos torna-se menos importante e os pneumoalérgenos assumem um papel preponderante¹⁹. Sendo assim e relativamente ao tipo de alérgeno pudemos verificar um predomínio significativo da sensibilização ao leite de vaca (fracção b-lactoglobulina) e clara de ovo no Grupo I, aos ácaros da poeira doméstica, sobretudo ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae* no Grupo II e às gramíneas no Grupo III, o que está de acordo com a informação actual. Da mesma forma pudemos constatar um predomínio estatisticamente significativo das manifestações dermatológicas no Grupo I e sintomatologia respiratória nos Grupos II e III^{8,14,19}.

As baratas são reconhecidas desde os anos 60 como uma importante fonte de alérgenos domésticos. Recentemente, em Portugal diversos autores referem prevalências elevadas na sua sensibilização, sugerindo que possa ser um alérgeno importante no nosso ambiente doméstico relacionado frequentemente com factores ambientais e socio-económicos. Geralmente surge associada à sensibilização aos ácaros do pó da casa podendo ser responsável, nestes casos pela gravidade clínica dos sintomas respiratórios²⁰.

Pela análise das determinações de IgE específica para a barata, apesar das limitações pelo número reduzido da amostra, os autores aconselham a ponderar a pesquisa da sensibilização a este alérgeno sobretudo nos doentes com asma de carácter persistente com sensibilização de elevado grau aos ácaros. No entanto são necessários estudos com amostras significativas que forneçam uma adequada caracterização deste grupo com identificação de indicadores clínico-laboratoriais de suspeita da sensibilização à barata.

A avaliação global das determinações de IgE específica para alérgenos individuais, após mais de duas décadas de utilização prática, permite concluir que é um método de especificidade excelente, que se aproxima dos 100% mas de sensibilidade limitada. Isto significa que raramente dá

falsos positivos, ou seja é um excelente método para a confirmação de atopia mas, devido à possibilidade de falsos negativos, é um método limitado para o rastreio inicial de doença alérgica^{14,21}. No entanto, a sua utilização difundida e generalizada entre a classe médica, muitas vezes sem os adequados conhecimentos básicos de imunoalergologia, relaciona-se com custos económicos elevados.

Perante uma suspeita de atopia os autores propõem que sejam efectuados numa primeira fase, quer pelo Pediatra, quer pelo Clínico Geral, os exames de rastreio alergológico (Phadiatop, Fx5) que nos proporcionam um diagnóstico diferencial entre alergia inalante *versus* alergia alimentar. Somente se algum destes exames for positivo dever-se-á avançar, numa segunda fase, para o diagnóstico específico que, a nível laboratorial, é proporcionado pelas determinações de IgE específica. Nesta fase o doente deverá ser referenciado preferencialmente para uma consulta especializada. Com esta metodologia os autores esperam uma melhor relação custo-benefício dos métodos laboratoriais optimizando os recursos disponíveis no seu hospital (Fig. 4).



Figura 4: Proposta para o rastreio alergológico laboratorial em idade pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

- Nogueira JMA, Almeida MM, Fernandes JG, Marta CS, Pinyo PL, Pinto R. Al atop: Sensivity, specificity and predictive value of a new "in vitro" screening test of atopy. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1993; 8 (2): 11-3.
- Kohl C, Debelic M. In vitro screening for inhalant allergy with multi SX 1 RAST (Phadiatop). *Allergy* 1991; 46: 245-50.
- Pereira M, Gouveia JH. Estudo de um novo teste de diagnóstico de alergia na criança: Phadiatop. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1989; 4 (4): 10-5.
- Johansson SGO, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Methodology, indication and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1998; 6(2): 93-139.
- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998; 53(8): 763-8.
- Zetterstrom O, Johansson SGO. IgE concentrations measured by Phadebas IgE PRIST in serum of health adults and in patients with respiratory allergy. *Allergy* 1981; 36: 537-47.
- Benincori N, Novarino L et al. On the reliability of RAST in childhood food allergy. *Allergol et Immunopathol* 1983; 11(4): 255-60.
- Heitor TM, Trindade JC. Aspectos Diagnósticos de Alergia Respiratória em Criança em Idade Pré-escolar. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (1): 5-9.
- Simons FE. Allergic rhinitis: recent advances. *Pediatr Clin Worth Am* 1988; 35: 1053-6.
- Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 169-72.
- Orfan Na, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71: 205-7.
- Ferguson A. Definitions and diagnosis of food intolerance and food allergy: consensus and controversy. *J Pediatr* 1992; 121:S7
- Owby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 995-9.
- Trindade JC. Etapas Diagnósticas: predição, presunção e certeza. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (2): 26-32.
- Molkhou P. Allergic Progression: importance of Phadiatop and RAST Fx5 as screening measures for childhood atopy. *Allerg Immunol* 1999; 31: 31-5.
- Sabbah A. Phadiatop in the diagnosis of skin allergy to pneumoallergens. *Allerg Immunol* 1992; 24 (7): 249-52.
- Vautrin MDA, Fremont S, Kanny G, Dejardin G, Hatahet R, Nicolas JP. The use of two multitests Fx5 and Fx10 in the diagnosis of food allergy in children: regarding 42 cases. *Allerg Immunol* 1995; 27(1): 2-6
- Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Natural History of Allergy. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (3): 15-7.
- Todo-Bom A. Alergia a Polens na Idade Jovem. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (2): 122-5.
- Plácido JL. Blatella germanica e outras baratas. *Rev Port Imunoalergol* 1999; 7(2): 96-8.
- Johansson SGO, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Methodology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1988; 6(2): 93-139.

Correspondência:

Joana Moura
Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Luzia
Estrada de Santa Luzia, 4900 Viana do Castelo