



Phadiatop® no diagnóstico de alergia respiratória em crianças: Projeto Alergia (PROAL)

Phadiatop® in the diagnosis of respiratory allergy in children: Allergy Project – PROAL

Charles K. Naspitz¹, Dirceu Solé¹, Maria Cecília Aguiar⁴, Maria Leticia Chavarria², Nelson Rosário Filho¹, Antônio Zuliani², Eliana C. Toledo³, Bruno A. P. Barreto³, Leda S. F. Souza², Grupo PROAL

Resumo

Objetivo: Avaliar a positividade do Phadiatop® em crianças acompanhadas em serviços brasileiros de alergologia e compará-la aos resultados de IgE sérica específica a alérgenos inalantes e alimentares.

Casuística e método: Em 457 crianças acompanhadas em serviços de alergia pediátrica e um grupo de crianças controle não-alérgicas (n = 62), distribuídas em cinco faixas etárias, foram determinados em amostra de soro: Phadiatop® e IgE específica (RAST) a alérgenos inalantes e alimentares (UniCAP® - Pharmacia).

Resultados: O Phadiatop® foi positivo em 305 crianças atópicas (67,6%) e em 25,8% das controles (p < 0,001). Entre as crianças atópicas, a distribuição de positividade variou de acordo com a faixa etária: 7,9% (24/305) entre as abaixo de 2 anos, 15,4% (47/305) nas de 2 a 3 anos, 22,0% (67/305) nas de 3 a 4 anos, 19,3% (59/305) nas de 4 a 5 anos e 35,4% (108/305) nas de 5 a 12 anos. Não houve concordância entre os alérgenos alimentares e a presença de Phadiatop® positivo. O estudo da relação entre os RAST positivos para alérgenos inalados e o Phadiatop® positivo mostrou melhores índices com os ácaros domiciliares (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*).

Conclusões: O Phadiatop® é método útil no diagnóstico de alergia aos ácaros domiciliares.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(3):217-22: Alergia, hipersensibilidade alimentar, IgE, asma, rinite.

Abstract

Objectives: To evaluate the positivity of Phadiatop® in children from several Brazilian pediatric allergology centers and to compare its results with the presence of serum specific IgE to inhalant and food allergens.

Patients and method: Phadiatop® and serum specific IgE levels (RAST) to inhalant and food allergens (UniCAP® - Pharmacia) were measured in 457 children from several pediatric allergy centers and in a non-allergic control group (n = 62), distributed across five age groups.

Results: Phadiatop was positive in 305 atopic children (67.6%) and in 25.8% of controls (p < 0.001). Among atopic children the distribution of positive test varied according to age: 7.9% (24/305) among under 2 year-olds, 15.4% (47/305) in 2 to 3 year-olds, 22% (67/305) in 3 to 4 year-olds, 19.3% (59/305) in 4 to 5 year-olds and 35.4% (108/305) in 5 to 12 year-olds. No concordance between food allergens and Phadiatop® was observed. Analysis of the relationship between positive inhaled allergen RASTs and positive Phadiatop® showed best indices with house dust mites (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* and *Blomia tropicalis*).

Conclusions: Phadiatop® is a useful tool for diagnosing domestic mite allergy.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(3):217-22: Allergy, food hypersensitivity, IgE, asthma, rhinitis.

1. Professor titular, Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Alergia e Imunologia.
2. Professor adjunto, Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Alergia e Imunologia.
3. Professor assistente, Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Alergia e Imunologia.
4. Especialista em Alergologia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Alergia e Imunologia.

Grupo PROAL: Cristina Abe Jacob, Emanuel C. S. Sarinho, Francisco J. P. Soares, Luiza Karla de Paula Arruda, Márcia C. Mallozi, Maria Marluce Santos Vilela, Neusa F. Wandalsen, Paulo Silva da Silva, Thales Barba, Vera Dantas, Wellington Borges, Wilson Rocha Filho, Judith Arruda.

Fonte financiadora: Pharmacia (doou kits para dosagens).

Artigo submetido em 01.09.03, aceito em 03.03.04.

Introdução

Estudos recentes têm documentado o aumento da prevalência de doenças alérgicas em várias partes do mundo. No Brasil, as prevalências de diagnóstico médico de asma, rinite alérgica e eczema atópico foram determinadas pela primeira vez como parte de um estudo internacional e revelaram ser em média 12%, 39% e 8%, respectivamente¹⁻³. Caracterizadas pela presença e produção aumentada de anticorpos específicos da classe IgE a antígenos usuais, as doenças alérgicas têm, nesse parâmetro, fonte importante de subsídio para a confirmação do seu diagnóstico⁴.

Na avaliação de um indivíduo alérgico, a história clínica tem papel fundamental. Ela permite verificar, além da história natural da doença em questão, quais são os fatores desencadeantes e agravantes nela envolvidos, ponto importante no estabelecimento futuro de planos de tratamento. Estudos recentes, entretanto, têm apontado índices de falso-positivos de até 22,6% quando se utilizam apenas dados de história clínica para o diagnóstico de doenças alérgicas⁵⁻⁷.

Por conta disso, muitos profissionais têm se valido de exames laboratoriais confirmatórios 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 único teste capaz de identificar múltiplas sensibilizações seria um forte argumento para sua aplicação de modo mais generalizado.

No diagnóstico de alergia respiratória, o Phadiatop® tem sido um dos testes *in vitro* mais empregados. O Phadiatop® é um teste simples e capaz de detectar a presença de IgE específica (RAST) a alérgenos inalantes mais comuns no meio em estudo de modo simultâneo⁸. Entretanto, ele deve ter, na sua composição, os alérgenos aos quais há maior prevalência de sensibilização, entre indivíduos atópicos, no meio em que está sendo utilizado⁸.

No Brasil, apesar do seu uso como teste de triagem diagnóstica para doenças alérgicas respiratórias, desconhecia-se a real correlação entre o Phadiatop® e a positividade aos alérgenos inalantes mais freqüentes na população de alérgicos brasileiros. Assim, foram objetivos deste estudo avaliar a freqüência de positividade ao Phadiatop® em crianças de diferentes localidades brasileiras, acompanhadas em serviços de alergologia pediátrica, e compará-la à sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares avaliados por RAST nessas mesmas localidades.

Casuística e método

Participaram deste estudo caso-controle 457 crianças (177 meninas [38,7%] e 280 meninos [61,3%]) com idades entre 12 e 144 meses, atendidas em serviços de alergologia das cinco regiões do país. As crianças foram distribuídas em cinco faixas etárias, como segue: abaixo de 2 anos, 2 a 3 anos, 3 a 4 anos, 4 a 5 anos e 5 a 12 anos. As crianças foram classificadas como atópicas por apresentarem pelo menos um teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo (diâmetro médio da pápula igual ou superior a 3 mm) e pelo menos um alérgeno inalante ou alimentar testado e selecionado de modo aleatório. Constituíram o grupo controle 62 outras crianças oriundas dos centros de investigação das regiões Nordeste, Sudeste e Sul e que necessitaram colher amostra de sangue por outras causas, como avaliação pré-operatória de cirurgia eletiva, por exemplo. Todos tinham história negativa de doenças alérgicas e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata negativo aos mesmos alérgenos empregados naqueles centros⁹.

De acordo com a queixa de encaminhamento, os pacientes foram classificados em: bebês chiadores (n = 20), alergia alimentar (n = 16), dermatite atópica (n = 56) e alergia respiratória (n = 348). Foram definidos como bebês

chiadores os lactentes com idade inferior a 2 anos que apresentavam episódios recorrentes de sibilância e nos quais outras possíveis causas haviam sido excluídas (síndromes aspirativas, doença fibrocística, malformações do trato respiratório, entre outras). Foram definidos como tendo alergia respiratória os pacientes com asma e/ou rinite comprovada(s).

Tanto os pacientes alérgicos quanto os controles foram submetidos a coleta de sangue periférico para determinação dos níveis séricos de RAST a alérgenos inalantes (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, gato, cão, fungos, epitélio de vaca, cavalo, gramíneas, baratas) e alimentares (leite de vaca, ovo, amendoim, soja, trigo e painel de peixe) e a pesquisa de alérgenos inalatórios pelo Phadiatop® (UniCAP® - Pharmacia)^{10,11}. O Phadiatop® é um teste de seleção composto predominantemente por mistura de poeira domiciliar e ácaros domésticos: *D. pteronyssinus* e *D. farinae*. Desse modo, a resposta é qualitativa (presente ou não). Os níveis de RAST maiores ou iguais a 0,35 UI/ml (classe 1) foram considerados positivos^{10,12}. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética, e os pacientes assinaram consentimento pós-informado.

Para a análise das variáveis estudadas, foram empregados testes não-paramétricos, assim como o cálculo dos coeficientes de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além da concordância¹³. Em todos os testes, fixou-se em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Resultados

Com relação ao gênero, o grupo de crianças alérgicas foi constituído por 38,6% (174/451) de meninas e 61,4% (277/451) de meninos. O mesmo ocorreu entre os controles não-alérgicos: 41,9% (26/62) eram meninas, e 58,1% (36/62), meninos. A distribuição por faixa etária se encontra na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das crianças com Phadiatop® positivo segundo a faixa etária

Faixa etária (anos)	Alérgicos			Controles		
	Total	n	%	Total	n	%
< 2 (a)	79	24	30,8	12	2	16,7
2-3 (b)	83	47	56,6	13	3	23,1
3-4 (c)	102	67	65,7	9	3	33,3
4-5 (d)	81	59	72,8	13	4	30,7
5-12 (e)	112	108	96,4	15	4	26,7
Total	457	305	67,6	62	16	25,8

Qui-quadrado: alérgicos > controles. Partição do qui-quadrado. Valores significantes alérgicos: a < b, c, d, e; b, c < d, e; c, d < e; d < e.

Na Tabela 2, observamos a distribuição dos pacientes alérgicos segundo a faixa etária e a região de origem. Considerando-se individualmente cada uma das regiões, não houve diferenças significantes na distribuição de cada

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e a região

Faixa etária (anos)	Total		N/NE*		CO*		SE*		S*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 2	79	17,3	18	13,9	12	23,1	38	16,9	11	21,6
2-3	83	18,2	25	19,3	10	19,2	40	17,8	8	15,7
3-4	102	22,3	27	20,9	13	25,0	53	23,6	9	17,6
4-5	81	17,7	30	23,4	9	17,3	33	14,7	9	17,6
5-12	112	24,5	29	22,5	8	15,4	61	27,0	14	27,5
Total	457	100,0	129	100,0	52	100,0	225	100,0	51	100,0

Partição do qui-quadrado: sem diferenças entre as faixas etárias em cada região e total.

*N/NE = norte e nordeste; CO = centro-oeste; SE = sudeste; S = sul.

período etário. O mesmo ocorreu com relação ao sexo (dados não apresentados) e ao avaliar-se o grupo como um todo.

Na Tabela 1, temos a distribuição das crianças com Phadiatop® positivo. A positividade do Phadiatop® foi significativamente maior entre os alérgicos. Não houve diferenças de positividade de Phadiatop® com relação ao sexo no grupo de alérgicos (64,9% entre as meninas e 69,4% entre os meninos) e nos controles (62,5% entre as meninas e os meninos). Entre os alérgicos, a frequência aumentou de modo significativo com o aumento da idade.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados das concordâncias positiva e negativa entre os resultados do RAST e o Phadiatop®. O estudo estatístico mostrou serem significantes apenas as comparações entre o Phadiatop® e os ácaros da poeira domiciliar. Com os demais alérgenos, não houve concordância significante.

Tabela 3 - Estudo da concordância entre os resultados do RAST (IgE específica) para os diversos alérgenos analisados e o Phadiatop®

Alérgeno	Concordância		
	positiva	negativa	geral (%)
<i>D. pteronyssinus</i>	288	133	93,3*
<i>D. farinae</i>	286	141	94,7*
<i>Blomia tropicalis</i>	239	136	83,2*
Barata	146	144	64,3
Gato	53	145	43,9
Gramíneas	45	146	42,2
Epitélio de vaca	34	135	37,5
Cão	33	144	39,2
Cavalo	19	146	36,6
Fungos	12	145	34,8
Peixe	129	142	60,1
Ovo	89	125	47,5
Trigo	79	135	47,5
Leite de vaca	78	120	43,9
Amendoim	59	142	44,6
Soja	50	143	42,8
Milho	44	142	41,2

Teste de Kappa * p < 0,05.

Na Tabela 4, apresentamos os cálculos dos índices de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, assim como concordância entre o Phadiatop® e os RAST para os ácaros da poeira doméstica. Na Tabela 5, são apresentados os índices de RAST positivos aos ácaros domiciliares e o Phadiatop® de acordo com a queixa principal de acompanhamento. Observamos valores mais baixos entre os bebês chiadores e os com alergia alimentar. Por outro lado, entre os pacientes com dermatite atópica, a sensibilização aos ácaros domiciliares foi tão alta quanta a observada entre os com alergia respiratória.

Discussão

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 agregam-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 uso em estudos epidemiológicos sobre prevalência de doenças alérgicas. No diagnóstico das alergias respiratórias, o Phadiatop® tem sido muito empregado como teste de triagem^{5,14,15}.

Por concepção, o Phadiatop® é um teste *in vitro* que permite identificar indivíduos sensíveis a múltiplos alérgenos inalantes de modo simultâneo. Para ser método sensível e de utilidade, o Phadiatop® deve ser constituído pelos aeroalérgenos de maior prevalência na localidade em estudo. No Brasil, vários estudos em populações selecionadas de pacientes alérgicos têm demonstrado de modo similar a elevada prevalência de sensibilização aos ácaros da poeira domiciliar – *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis* – e, de modo menos freqüente, epitélios de animais, alérgenos de baratas e fungos (estes mais raramente)¹⁶⁻¹⁸.

O índice de positividade do Phadiatop® pode variar na dependência da população estudada. Ele será menor entre crianças de menor idade ou entre indivíduos normais e mais elevada entre pacientes com alergia respira-

Tabela 4 - Índices de sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e concordância (C) entre o Phadiatop® e a determinação de IgE específica (RAST) aos ácaros domésticos

RAST positivo	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	C (%)
<i>D. pteronyssinus</i>	94,3	91,5	96,1	87,8	93,3
<i>D. farinae</i>	94,6	96,4	98,4	88,9	94,7
<i>Blomia tropicalis</i>	79,4	92,9	96,2	66,8	64,3

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes (%) de acordo com a doença de base e a positividade aos ácaros domiciliares e ao Phadiatop®

Teste	Bebê chiador (n = 20)	Alergia alimentar (n = 16)	Dermatite atópica (n = 66)	Alergia respiratória (n = 348)
<i>D. pteronyssinus</i>	40,0	62,5	80,4	76,7
<i>D. farinae</i>	35,0	43,8	78,6	73,6
<i>Blomia tropicalis</i>	20,0	18,8	64,3	69,8
Phadiatop®	40,0	56,3	82,1	77,3

tória^{19,20}. Smith-Sivertsen et al. realizaram estudo comparativo sobre a prevalência de doenças alérgicas respiratórias em duas populações adultas de países diferentes, Rússia e Noruega, mas que habitavam regiões próximas²¹. Além de um questionário específico sobre sintomas, o Phadiatop® foi empregado como teste de triagem para identificar os indivíduos sensibilizados²¹. Os autores documentaram que 20,7% dos noruegueses e 25,7% dos russos tinham o Phadiatop® positivo. Tschopp et al. observaram positividade do Phadiatop® em 29% dos adultos normais por eles avaliados¹⁹. Por outro lado, Williams et al. observaram um índice de 71,7% de positividade entre pacientes com diagnóstico clínico de alergia respiratória⁵.

Neste estudo, documentamos que 67,6% das crianças com doenças alérgicas e 25,8% das não-alérgicas avaliadas apresentaram positividade ao Phadiatop®. A aparente positividade reduzida do Phadiatop® entre as crianças alérgicas decorre do fato de termos computado, nessa avaliação, pacientes com outras manifestações que não alergia respiratória. Entre os "bebês chiadores", houve 40% de positividade, e entre os com alergia alimentar, 56%. A idade reduzida, assim como o tipo de doença alérgica, explicam esses resultados^{22,23}. Entretanto, a positividade ao Phadiatop® foi elevada entre os pacientes com dermatite atópica: 82,1%. A participação dos ácaros como agentes agravantes e/ou desencadeantes de dermatite atópica é assunto controverso. Além disso, sabe-se que cerca de 50% desses

pacientes evoluem para doença alérgica respiratória^{22,23}. Pacientes com dermatite atópica e com RAST para ácaros da poeira domiciliar têm melhora do seu quadro de base quando submetidos a controle de exposição ambiental aos ácaros da poeira domiciliar^{24,25}. Entre os pacientes com alergia respiratória, o índice de positividade foi de 77,3%, similar ao observado por outros^{5,15,21}.

Outra utilidade de um teste diagnóstico em alergia seria o seu emprego como método preditivo para o desenvolvimento de doença alérgica. Vários pesquisadores estudaram a positividade ao Phadiatop® como um marcador de doença alérgica, sobretudo respiratória. Lilja et al., em estudo de seguimento do nascimento aos 5 anos de vida de crianças com risco para desenvolver asma, filhas de pais asmáticos, realizaram o Phadiatop® aos 6 meses, aos 18 meses e aos 5 anos de vida¹⁴. Dentre as crianças com exame positivo aos 6 meses de vida, 75% manifestaram-se asmáticas aos 18 meses e todas antes dos 5 anos de vida¹⁴. Deste modo, os autores documentaram ter o Phadiatop® valor preditivo de 80% na predição de asma em lactentes com risco, valor significativamente superior se, ao critério diagnóstico, fosse incluída a necessidade de teste cutâneo positivo a aeroalérgeno, que seria de 53%¹⁴.

Kotaniemi-Syrjanen et al., por sua vez, estudaram o Phadiatop® como um teste com caráter preditivo de desenvolvimento de asma em lactentes menores de 2 anos e que haviam sido hospitalizados por quadro agudo de sibilância, quando foi colhida amostra de sangue que ficou guardada

até que as crianças atingissem pelo menos 5 anos de vida¹⁵. Eles foram seguidos até a idade escolar, quando foram avaliados quanto à presença de asma e/ou outras manifestações alérgicas. Nesta ocasião, foram determinados os níveis séricos de RAST a alérgenos inalantes e alimentares. Da população inicial, 40% evoluíram para asma, e o Phadiatop® foi positivo em 18% do grupo total; todos esses pacientes se tornaram asmáticos¹⁵. Wever-Hess et al., na tentativa de identificar fatores de risco para admissões e readmissões hospitalares por exacerbações agudas em crianças com asma de até 4 anos de vida, documentaram ser a presença de sensibilização a aeroalérgenos (Phadiatop® positivo) associada a um risco oito vezes maior de exacerbações recorrentes²⁶.

Entre os vários métodos de triagem habitualmente utilizados, permanece a dúvida sobre qual seria o mais apropriado: anamnese, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, RAST ou o Phadiatop®. Williams et al. estudaram o valor do Phadiatop® como método diagnóstico de sensibilização em crianças e adolescentes com doença alérgica atendidos em serviços especializados⁵. Os resultados foram comparados aos de testes cutâneos de leitura imediata com aeroalérgenos, com o RAST e com a história clínica. Segundo eles, a história clínica induziu a um resultado de falso-positivo em cerca de 23% dos casos. Já os testes laboratoriais se correlacionaram bem. O Phadiatop® foi positivo em 73,1% dos pacientes com testes cutâneos positivos, em 71% dos com RAST positivo e em 71,7% de todos os pacientes. Entre os pacientes com Phadiatop® positivo, houve concordância de 99% com o RAST, de 98% com os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos e de 83,2% entre os com história positiva. Entre os pacientes com Phadiatop® negativo, o índice de concordância também foi elevado⁵.

Tschopp et al. estudaram o valor diagnóstico dos testes cutâneos de leitura imediata, níveis séricos de IgE total e Phadiatop® em uma população de adultos suíços²⁶. A prevalência de asma alérgica foi de 1,8%, e a de rinite alérgica, de 16,3%. Na população geral, a prevalência de Phadiatop® positivo foi de 29%, a de teste cutâneo positivo e de IgE sérica total foram de 23% cada. A sensibilidade do Phadiatop® para o diagnóstico de asma alérgica foi significativamente maior que a dos testes cutâneos (72,5% *versus* 65,4%), e o mesmo ocorreu para rinite alérgica (77,1% *versus* 68,4%); ambos foram melhores que o RAST. Entretanto, a especificidade e a eficiência dos testes cutâneos foram superiores às do Phadiatop®²⁷.

Embora fosse conhecido que o Phadiatop® é constituído por alérgenos inalantes, ainda não havia sido realizado um estudo em nosso meio que identificasse quais seriam esses alérgenos. Desse modo, foi realizado este estudo comparativo entre a positividade ao Phadiatop® e às diferentes IgEs séricas específicas para os diversos alérgenos. Com o intuito de confirmar a não-inclusão de alérgenos alimentares no Phadiatop®, realizamos a pesquisa também em crianças com alergia alimentar. Os maiores índices de concordância foram observados em relação aos ácaros da poeira domiciliar: *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia*

tropicalis. Utilizando o Phadiatop® como método diagnóstico de sensibilização a cada um dos ácaros estudados, pudemos estabelecer sua sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo (Tabela 4).

Em conclusão, neste estudo, comprovamos que a positividade do Phadiatop® em crianças com alergia respiratória é elevada, e os ácaros da poeira domiciliar são seus principais constituintes. Os elevados índices de concordância, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo apontam o Phadiatop® como um teste útil na identificação de pacientes sensibilizados aos ácaros da poeira domiciliar.

Agradecimentos

Agradecemos ao Sr. Fábio Arcuri (Pharmacia do Brasil) pela doação dos kits, aos Drs. Paulo G. Leser e Roseli Dobner dos Santos, do Laboratório Fleury, pela realização dos ensaios, e aos demais integrantes do Grupo PROAL pela coleta dos dados.

Referências

1. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano LSF, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11:123-8.
2. Strachan DP, Sibbald B, Weiland SK, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:161-76.
3. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:125-38.
4. EAACI Position paper – A revised nomenclature for allergy: EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-24.
5. 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.
6. Williams PB, Dolen WK, Koepe 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;68:35-45.
7. Kam KL, Hsieh KH. Comparison of three in vitro assays for serum IgE with skin testing in asthmatic children. *Ann Allergy.* 1994;73:329-36.
8. 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.
9. Tripathi A, Patterson R. Clinical interpretation of skin results. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 2001;21:291-300.
10. Ownby DR, Anderson JA, Jacob GL. Development and comparative evaluation of a multiple-antigen RAST as a screening test for inhalant allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:466-72.
11. Wraith K, Merret J, Roth A, Yman L, Merret TG. Recognition of food-allergic patients and their allergens by the RAST technique and clinical investigation. *Clin Allergy.* 1979;9:25-36.
12. Warner JO, ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 month-treatment and 18 months-posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:929-37.

13. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. 281p.
14. Lilja G, Oman H, Johansson SGO. Development of atopic disease during childhood and its prediction by Phadiatop Paediatric. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1073-9.
15. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics*. 2003;111:e255-61.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;97:763-9.
20. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy*. 1987;17:571-8.
21. Smith-Sivertsen T, Tschachtchine V, Lund E. Atopy in Norwegian and Russian adults: a population-based study from the common border area. *Allergy*. 2003;58:357-62.
22. Bergmann RL, Eddenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn U, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:965-70.
23. ETAC® Study Group – Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo controlled-trial: first result of ETAC®. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:116-24.
24. Jones SM. Triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002;22:55-72.
25. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:292-5.
26. Wever-Hess J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Hermans J, Wever AM. Risk factors for exacerbations and hospital admissions in asthma of early childhood. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:250-6.
27. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wutrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8,329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Allergy*. 1998;53:608-13.

Correspondência:

Dirceu Solé
Rua Mirassol, 236/72
CEP 04044-010 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 5579.3778
E-mail: dirceus@nox.net; dirceus@ajato.com.br