

Comparação entre ImmunoCAP® e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata na avaliação da alergia às proteínas do leite de vaca IgE mediada em crianças

Comparison between ImmunoCAP® and skin prick test for evaluation of IgE-mediated cow's milk allergy in children

Letícia A. Watanabe¹, Cleonir M. I. Beck², Marcelo Higa³, Andréa K. F. Gushken⁴,
Glaucé H. Yonamine⁵, Angela B. F. Fomin⁶, Ana P. B. M. Castro⁶,
Antonio C. Pastorino⁷, Cristina M. A. Jacob⁸

Resumo

Objetivo: Comparar o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) com a dosagem sérica de IgE específica em crianças com alergia ao leite de vaca (ALV) IgE-mediada.

Métodos: Foram avaliadas 28 crianças, 60,7% meninos; idade mediana 3,5 anos (0,6 - 9,4 anos) com diagnóstico de ALV IgE mediada e que realizaram dosagem de IgE específica (ImmunoCAP®) e TCHI para leite de vaca total e suas frações. Foram adotados valores de corte de ImmunoCAP® e TCHI previamente descritos para sensibilização (ImmunoCAP® > 0,35 kU/L e TCHI > 3 mm) e para diagnóstico (ImmunoCAP® > 5 kU/L e TCHI > 6 mm, em crianças menores de dois anos e ImmunoCAP® > 15 kU/L e TCHI > 8 mm, para maiores de dois anos). Para frações do leite de vaca, os testes foram avaliados apenas no valor de sensibilização. O teste de McNemar foi aplicado para análise estatística.

Resultados: Tanto no valor de corte para sensibilização quanto diagnóstico os testes foram concordantes ($p > 0,05$), com resultado positivo em ambos em 71,4% dos pacientes para sensibilização, enquanto para diagnóstico em apenas 28,8%. Em relação às frações do leite de vaca para sensibilização, os testes foram concordantes ($p > 0,05$) apenas para beta-lactoglobulina, sendo ambos positivos em 76,9% dos casos.

Conclusão: A comparação dos métodos revelou que ambos foram equivalentes para a avaliação do diagnóstico e sensibilização da ALV. Em relação às frações do leite de vaca, os resultados foram heterogêneos e não conclusivos, mostrando a necessidade de estudos complementares para sua utilização tanto para sensibilização quanto diagnóstico.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(6):224-228: Hipersensibilidade ao leite de vaca, teste de radioalergoabsorção, testes cutâneos, criança.

Abstract

Objective: To compare the skin prick test (SPT) with IgE specific serum levels in children with cow's milk allergy (CMA) IgE-mediated.

Methods: It was evaluated 28 children, 60.7% boys, median age 3.5 years (0.6 - 9.4 years) diagnosed with IgE-mediated CMA and were underwent specific IgE (ImmunoCAP®) and skin prick test for whole cow's milk and its fractions. It were adopted cutoff values of SPT and ImmunoCAP® previously described for sensitization (ImmunoCAP® > 0.35 kU/L and SPT > 3 mm) and diagnosis (ImmunoCAP® > 5 kU/L and SPT > 6 mm in children younger than two years and ImmunoCAP® > 15 kU/L and SPT > 8 mm in older than two years). The tests to compare cow's milk fractions were performed only for the value of sensitization. The McNemar test was used for statistical analysis.

Results: To both cutoff value to sensitization and diagnosis the tests were in agreement ($p > 0.05$), with positive results in both tests in 71.4% of patients to sensitization, while to diagnosis in only 28.8%. Regarding to cow's milk fractions the tests to sensitization were in agreement only ($p > 0.05$) for beta-lactoglobulin, with both tests positives in 76.9% of cases.

Conclusion: The comparison revealed that both methods were equivalent for the assessment of diagnosis and sensitization of CMA. In regarding to cow's milk fractions, the results were heterogeneous and inconclusive, showing the need for additional studies to its use for both sensitization and diagnosis.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(6):224-228: Cow's milk hypersensitivity, radioallergosorbent test, skin tests, child.

1. Especialista em Alergia e Imunologia pela SBAI.
2. Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP.
3. Especialista em Pediatria pela SBP.
4. Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP.
5. Pós-graduanda em nível de mestrado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP.
6. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP.
7. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP.
8. Professora associada do Departamento da Faculdade de Medicina da USP.

Trabalho agraciado com o Prêmio Phadia de Incentivo à Pesquisa como melhor tema livre apresentado durante o XXXV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia - 2008.

Artigo submetido em 21.09.2010, aceito em 05.02.2011.

Introdução

A prevalência de alergia ao leite de vaca (ALV) em crianças menores de três anos de idade vem aumentando nas últimas décadas, variando de 2 a 3%¹⁻³. A ALV ocorre principalmente no primeiro ano de vida, coincidindo com a introdução deste alimento na dieta da criança, sendo que 60% das reações são mediadas por IgE.⁴

O diagnóstico de ALV IgE-mediada é baseado em anamnese cuidadosa, achados clínicos e na presença de anticorpos IgE específicos para proteínas do leite de vaca. É importante ressaltar que a presença da IgE específica pode indicar apenas sensibilização ao alérgeno avaliado, não sendo suficiente para o seu diagnóstico. O teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) apesar de ser considerado padrão ouro para o diagnóstico⁵, requer tempo, envolve custos, não é isento de riscos e pode ser desconfortável para o paciente e sua família.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) geralmente é o método de escolha para investigar reações mediadas pela IgE, devido a sua praticidade, baixo custo e fácil manejo, desde que realizado em ambiente adequado e com profissionais habilitados⁶. Quando utilizado os valores habituais de positividade, apresenta elevado valor preditivo negativo, o que é interessante para a exclusão do diagnóstico de ALV⁷. Entretanto, seu baixo valor preditivo positivo faz com que seja um teste mais indicado na triagem do que no diagnóstico. Na tentativa de melhorar os parâmetros para o diagnóstico de ALV, Hill et al. avaliaram os valores do TCHI para proteína de leite de vaca que poderiam corresponder a um resultado do TPODCPC positivo. Os valores obtidos foram: diâmetro de pápula ≥ 8 mm para crianças com dois ou mais anos de idade e ≥ 6 mm para as menores de dois anos.⁸

Alguns estudos tentaram estabelecer valores de IgE específica pelo ImmunoCAP[®] para alguns alimentos acima dos quais os pacientes poderiam ser dispensados da realização do TPODCPC para confirmar o diagnóstico⁹⁻¹¹. Há poucos estudos que comparam os dois métodos, TCHI e dosagem sérica de IgE específica para o diagnóstico de ALV, em especial na população brasileira. Saber se ambos os métodos são concordantes ou mesmo se um deles é dispensável poderá reduzir a necessidade de realização de outros exames para o correto diagnóstico da ALV.

O objetivo deste estudo foi comparar os valores de IgE específica para as proteínas do leite de vaca, detectadas por ImmunoCAP[®] com os resultados do TCHI, em crianças com alergia ao leite de vaca mediada por IgE, em um serviço de referência para alergia alimentar.

Métodos

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de ALV acompanhados em ambulatório especializado da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de São Paulo – FMUSP e que aceitaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Neste ambulatório, os pacientes realizam rotineiramente TCHI (extrato IPI - ASAC, São Paulo, Brasil) e/ou dosagem IgE específica (ImmunoCap Phadia[®], Uppsala, Suécia) para

leite de vaca e suas frações (caseína, beta-lactoglobulina e alfa-lactoalbumina), conforme protocolo de atendimento do serviço. Trata-se de um estudo transversal com análise retrospectiva dos dados laboratorial onde foram incluídos 28 pacientes no ano de 2008, que preencheram todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de ALV confirmado por história de anafilaxia ou TPODCPC positivo para leite de vaca.
- ImmunoCAP[®] e TCHI para proteína do leite de vaca total, realizados com um intervalo menor do que três meses entre eles. Nos pacientes com história de anafilaxia, o TCHI foi realizado após um ano do último episódio anafilático.

Foram excluídos os pacientes cujos exames foram realizados quando já estavam tolerantes ao leite de vaca.

Os resultados do TCHI e ImmunoCAP[®] para proteína total do leite de vaca foram comparados em dois diferentes valores de corte, considerando sensibilização e diagnóstico - valor de corte para sensibilização (VCS) e para o diagnóstico (VCD). As frações proteicas do leite de vaca foram analisadas apenas em relação aos valores de sensibilização, pois não existem valores de corte estabelecidos para o diagnóstico de ALV.

As definições utilizadas para VCS e VCD estão apresentadas a seguir:

- VCS para LV total e frações: IgE específica (ImmunoCAP[®]) maior que 0,35 kU/L e no TCHI, pápula maior ou igual a 3 mm em relação ao controle negativo⁹.
- VCD LV total: IgE específica (ImmunoCAP[®]) maiores que 5 kU/L em pacientes com idade inferior a dois anos de idade¹¹ e 15 kU/L em pacientes acima de dois anos de idade¹⁰. No TCHI foi definida pápula maior ou igual a 6mm em pacientes até dois anos de idade e 8mm em pacientes maiores que dois anos⁸.

O teste de McNemar¹² foi aplicado para avaliar a concordância entre os resultados do ImmunoCAP[®] e TCHI, utilizando o pacote estatístico SPSS 13.0. Considerou-se discordância não significativa os que apresentaram $p > 0,05$.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Instituto da Criança do HCFMUSP e a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob o número 325/02.

Resultados

A idade da realização dos exames dos 28 pacientes (17 masculinos) variou de 0,8 a 10,6 anos, com mediana de 2,9 anos. Em nove pacientes os exames foram realizados com menos de dois anos de idade. Todos os pacientes realizaram ImmunoCAP[®] (CAP) para leite de vaca, vinte e seis para alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina, vinte e cinco para caseína. Todos os pacientes realizaram TCHI para LV e apenas um não possuía TCHI para as frações do leite de vaca.

Em relação à sensibilização para o leite de vaca total, houve concordância dos resultados comparando-se CAP e TCHI ($p = 0,289$), com resultados positivos em ambos os testes em 71,4% (20/28) dos pacientes. Dos oito pacientes

discordantes, seis pacientes apresentaram TCHI negativo e CAP positivo e os dois restantes apresentaram TCHI positivo e CAP negativo; todos esses oito pacientes apresentavam história de anafilaxia (Tabela 1).

Em relação ao valor de corte para sensibilização (VCS) quanto às frações do leite de vaca, houve concordância entre CAP e TCHI apenas para beta-lactoglobulina, com 76,9% (20/26) dos resultados positivos para ambos os testes. Já o CAP para caseína e alfa-lactoalbumina apresentou maior positividade do que o TCHI, correlacionando-se melhor com o diagnóstico clínico (Tabela 1).

Na comparação entre o LV total e suas frações em relação aos valores de CAP para sensibilização (VCS), houve concordância entre todos ($p > 0,05$), inclusive em dois pacientes em que o CAP para LV e suas três frações foram negativos (Tabela 2). Com relação ao TCHI apenas a alfa-lactoalbumina foi discordante do LV (Tabela 3). Dos cinco pacientes que possuíam TCHI negativo para LV, todos apresentavam TCHI positivo para pelo menos uma das frações (1 para caseína, 1 para beta-lactoglobulina, 2 para ambas e 1 para alfa-lactoalbumina).

Em relação ao valor de corte para diagnóstico (VCD) para LV total, houve concordância entre o CAP e o TCHI ($p = 1,00$), sendo ambos positivos em 28,5% (8/28) e negativos em 39,3% (11/28). Entre os discordantes, quatro pacientes

apresentaram CAP positivo e cinco TCHI positivo. Dos 11 pacientes nos quais ambos os resultados dos exames se encontravam abaixo do valor de corte de diagnóstico, nove apresentavam história de anafilaxia. Porém, esses nove pacientes apresentavam pelo menos um dos exames positivos no valor de corte de sensibilização.

Discussão

A ALV é uma das alergias alimentares mais importantes nos primeiros anos de vida, seu diagnóstico envolve anamnese e exame físico cuidadosos, e a definição do mecanismo fisiopatológico envolvido. Considerando as ALV IgE-mediadas, podem ser realizados alguns exames *in vivo* ou *in vitro* a fim de determinar a presença de IgE específica. É importante ressaltar que o achado de IgE específica para a proteína de leite de vaca total ou suas frações não estabelece necessariamente uma relação causal entre alérgeno e sintoma^{4,13}.

A história detalhada e pesquisa de IgE específica é a maneira mais acessível para o diagnóstico de ALV IgE-mediada na prática clínica, uma vez que o teste TPODCPC, atualmente considerado padrão ouro no diagnóstico de alergia alimentar, demanda tempo, estrutura e profissionais especializados. Além disso, sua operacionalização nem sempre é possível, havendo ainda o risco de reações graves durante sua realização⁹.

Tabela 1 - Análise da discordância entre o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) e ImmunoCAP (CAP) para o leite de vaca e suas frações proteicas, para o valor de corte de sensibilização (VCS) em 28 pacientes com alergia ao leite de vaca (LV)

		CAP para LV total		
		Positivo	Negativo	
TCHI para LV total n = 28	Positivo	20	2	p = 0,289*
	Negativo	6	0	
		CAP para alfa-lactoalbumina		
		Positivo	Negativo	
TCHI para alfa n = 26	Positivo	7	1	p = 0,002
	Negativo	13	5	
		CAP para beta-lactoglobulina		
		Positivo	Negativo	
TCHI para beta n = 26	Positivo	20	1	p = 0,375*
	Negativo	4	1	
		CAP para caseína		
		Positivo	Negativo	
TCHI para caseína n = 25	Positivo	12	2	p = 0,022
	Negativo	11	0	

* $p > 0,05$ = discordância não significante entre os testes (teste de McNemar).

Tabela 2 - Análise da discordância da determinação de IgE específica para proteína de leite de vaca total com cada fração proteica por ImmunoCAP (CAP) para o valor de corte de sensibilização (VCS) em pacientes com alergia a leite de vaca (LV)

		CAP alfa-lactoalbumina n=27		CAP beta-lactoglobulina n=27		CAP caseína n=26	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
CAP LV total	Positivo	20	5	24	1	23	1
	Negativo	1	1	1	1	1	1
		p = 0,219*		p = 1,000*		p = 1,000*	

* p > 0,05 = discordância não significante entre os testes (teste de McNemar).

Tabela 3 - Análise da discordância da determinação de IgE específica para proteína de leite de vaca total com cada fração proteica por teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) para o valor de corte de sensibilização (VCS) em pacientes com alergia a leite de vaca (LV)

		TCHI alfa-lactoalbumina n=27		TCHI beta-lactoglobulina n=27		TCHI caseína n=27	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
TCHI LV total	Positivo	7	15	17	5	12	10
	Negativo	1	4	4	1	3	2
		p = 0,219*		p = 1,000*		p = 1,000*	

* p > 0,05 = discordância não significante entre os testes (teste de McNemar).

Assim a determinação de IgE específica tanto em testes *in vivo* (TCHI) quanto *in vitro* (CAP) tem sido cada vez mais utilizada na investigação das alergias alimentares IgE mediadas, porém os valores preditivos ainda não estão bem estabelecidos em todas as populações. Vários estudos têm tentado determinar os valores de corte destes exames para diagnóstico, sem necessidade da realização de TPODCPC^{7-11,14-17}. No presente estudo, foram adotados valores de corte para diagnóstico citados na literatura^{8,10,11,18}, porém a grande porcentagem de pacientes com resultados negativos para esses valores de corte, inclusive em pacientes com anafilaxia, sugere que estes valores não sejam adequados para nossa população, sendo necessários estudos para determinar quais valores de CAP e TCHI para diagnóstico são ideais em nosso meio.

Alguns trabalhos compararam simultaneamente os resultados de teste cutâneo de hipersensibilidade imediata com a pesquisa de IgE específica *in vitro*¹⁴⁻¹⁹. Em 1984, Sampson et al. avaliaram 40 crianças com dermatite atópica e suspeita de alergia alimentar, realizando TCHI, IgE sérica específica e TPODCPC. Neste estudo foi evidenciado que há uma correlação entre os exames, porém a combinação deles não conferiu maior acurácia diagnóstica em comparação aos

resultados dos testes individuais⁶. Em 1999, Vanto et al. com metodologia semelhante à de Sampson, porém, avaliando crianças com sintomatologia clínica mais variada, encontraram resultados semelhantes¹⁵.

Há grande dificuldade em se comparar os resultados dos estudos encontrados na literatura em relação aos TCHI e CAP para ALV, pois os valores de corte adotados são muito variados, bem como os métodos utilizados e a população estudada²⁰. Há estudos que avaliam valores mais baixos (VCS) e outros consideram valores mais alto (VCD) para diagnóstico de alergia alimentar. Em 2001, Hill et al. compararam o TCHI e CAP para amendoim, ovo e leite em crianças menores de 2 anos adotando os seguintes pontos de corte para leite: TCHI maior que 6 mm, como nível de "skin prick test" 100% diagnóstico e CAP para proteína do leite de vaca acima 32 kUA/L como 95% VPP. Os resultados não mostraram diferença estatística entre o TCHI e CAP quando considerado o leite de vaca¹⁶. Ainda considerando lactentes, Majamaa et al. realizaram um estudo envolvendo diversos métodos diagnóstico, sendo observado que nesta faixa etária os valores preditivos negativos são inferiores a pacientes com idade maior¹⁷.

No presente estudo não houve discordância estatisticamente significativa entre os dois exames para proteína de leite de vaca total, à semelhança dos achados de Sampson, o que poderia dispensar a necessidade de realização dos dois testes. Entretanto, em nosso estudo, em alguns pacientes onde houve discordância entre os testes foi observado que o CAP apresentou uma discreta vantagem com relação ao TCHI quando adotado o VCS. Em um estudo semelhante considerando os níveis de sensibilização para o CAP, Ricci et al. não demonstraram nenhuma diferença significativa¹⁸.

Há poucos estudos que avaliam o papel das frações do leite de vaca para diagnóstico de ALV. Garcia-Ara et al., em estudo avaliando valores de corte do TCHI e CAP para LV e suas frações para diagnóstico de ALV, verificaram que ao acrescentar as frações no TCHI houve um aumento da sensibilidade de 72 para 99%. A beta-lactoglobulina revelou-se a fração mais sensível e a caseína, a mais específica. Entretanto o mesmo não ocorreu com o CAP, onde todas as frações apresentaram maior especificidade e menor sensibilidade do que o LV, considerando o VCS (0,35 kU/L)¹¹. Em estudo comparando TCHI para as três principais frações do LV (alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e caseína) e o LV *in natura*, Calvani et al., também encontraram maior sensibilidade considerando todas as frações, com maior especificidade para a caseína²¹. Até o momento, não foram estudados valores de corte de diagnóstico para as frações do leite de vaca, tanto para o CAP quanto para o TCHI.

No presente estudo, a comparação do CAP entre o LV e suas frações, mostrou concordância para todas no VCS. Comparando-se os resultados das frações através do TCHI observou-se que, no VCS, houve discordância apenas para a alfa-lactoalbumina.

A pesquisa de IgE específica através do CAP ou TCHI é um importante instrumento para o diagnóstico de APLV. Este estudo, em concordância com várias publicações anteriores, demonstrou que ambos os métodos são equivalentes, especialmente no que se refere ao leite de vaca, podendo ser complementares em algumas situações. Considerando-se as frações, há uma limitação de dados e os resultados discordantes encontrados sugerem que mais estudos devam ser realizados, permanecendo como fundamentais para o diagnóstico de ALV IgE mediada uma adequada anamnese, podendo ser associada a pesquisa *in vivo* e/ou *in vitro* de IgE específica para o leite de vaca e suas frações. Mais estudos para determinação de valores de corte para diagnóstico de alergia ao leite de vaca e suas frações são necessários, tanto para TCHI como para CAP.

Referências

- Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first three years. *Allergy* 1990;45:587-96.
- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
- Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncione R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1119-28.e12.
- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin test, RAST and Double blind controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:6-33.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
- Hill JH, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-41.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenge in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Garcia-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- Doria-Filho U. Introdução à bioestatística: para simples mortais. São Paulo: Elsevier; 1999.
- Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009;64:1023-29.
- Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-29.
- Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999;54:837-42.
- Hill DJ, Hosking CS, Reves-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro wheit in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031-5.
- Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch test and specific IgE. *Allergy* 1999;54:346-51.
- Ricci G, Capelli M, Miniero R, Menna G, Zannarini L, Dillon P, et al. A comparison of different allergometric test, skin prick test, Pharmacia UniCAP® and ADVIA Centaur®, for diagnosis of allergic disease in children. *Allergy* 2003;58:38-45.
- Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The Diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:309-19.
- Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303(18):1848-56.
- Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:583-88.

Correspondência

Letícia Aki Watanabe
Rua Ernesto Carvalho de Aguiar, 647
CEP 05403-000 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3069.8585
Fax: (11) 3069.8500
E-mail: letaw@ig.com.br