



ARTIGO ORIGINAL

Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras - Estudo multicêntrico

Atopic diseases in Brazilian children - Etiologic multicentric study

Maria C. F. V. Rizzo¹, Dirceu Solé¹, Ângelo Rizzo², Marcia A. Holanda³
João Bosco M. Rios⁴, Neusa F. Wandalsen¹, Nelson A. Rosário⁵, Luiz A. Bernd⁶, Charles K. Naspitz¹

Resumo

Com o intuito de diagnosticar os principais agentes etiológicos das doenças atópicas em crianças brasileiras (3 a 16 anos), realizamos o presente estudo multicêntrico em oito diferentes regiões do Brasil (n=306), testando-se por meio do prick test, uma bateria padronizada de antígenos inalantes e alimentos (IFIDES A ARISTEGUI). Foram considerados positivos os diâmetros médios de pápulas 3 mm. 22,2% dos pacientes tiveram teste negativo e a maioria restante foi positiva aos inalantes: *D. pteronyssinus* (Dpt) (66,6%) e *D. farinae* (Df) (66,0%), extrato de pó domiciliar (29,0%), epitélio de cão (19,2%), epitélio de gato (8,8%), penas (5,5%), fungos (4,2%), *Penicillium sp* (2,2%) e *Lolium perene* (0,6%). Com relação aos alimentos, observamos ocorrência de 9,1% de testes positivos, sendo a distribuição em ordem decrescente: leite de vaca (5,2%), amendoim (3,5%), milho (3,2%), cacau e soja (2,2%), ovos e trigo (1,9%). Esses dados demonstram que os ácaros domésticos constituem-se nos principais agentes etiológicos da doença atópica em nosso meio, sendo necessária a determinação da população acarina em cada região do país e a aplicação de testes cutâneos com extratos específicos para cada realidade.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(1):31-35: alergia, atopia, testes cutâneos, alérgenos inalantes, alimentos.

Introdução

O termo alergia foi originalmente introduzido para descrever o fato de que animais e humanos podem desenvolver respostas alteradas a substâncias estranhas após exposições repetidas.¹ A alergia apresenta etiologia multifatorial, onde a interação entre fatores genéticos e não genéticos determina a expressão da doença.²

Muitos estudos têm avaliado o risco de uma criança tornar-se alérgica, baseados na história familiar de alergia.

Abstract

In order to determine the etiologic agents involved in atopic diseases in Brazilian children, we have performed this multicentric study in 8 areas in Brazil. We have done prick tests with inhalants and food antigens and analyzed skin tests results, considering positive the wheal mean diameter 3 mm. 22,2% of skin tests were negative and the majority were positive to inhalants: *D. pteronyssinus* (Dpt) (66,6%) and *D. farinae* (Df) (66,0%), house dust extract (29,0%), dog's epithelium (19,2%), cat's epithelium (8,8%), feather (5,5%), molds (4,2%), *Penicillium sp* (2,2%) and *Lolium perene* (0,6%). We have had 9,1% of food positive tests: cow milk (5,2%), peanut (3,5%), corn (3,2%), cocoa and soya (2,2%), eggs and wheat (1,9%). We have concluded that the domestic mites are the most important agents involved in the etiology of atopic diseases in Brazilian children, and the extracts involved, in line with the sensitization of each geographical area.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(1):31-35: allergy, atopy, skin tests, inhalant allergens; food.

Estima-se que o risco de alergia na população geral, seja próximo de 20%, aumentando para 50% se um dos pais for alérgico, ou para 66% se ambos o forem.^{3,4,5}

A importância relativa de um alérgeno individual é usualmente definida pela porcentagem de pacientes alérgicos que apresentem níveis séricos de IgEs específicas a esta proteína: quando mais de 60% dos pacientes apresentam IgE específica para determinado alérgeno, ele é considerado um alérgeno principal.⁶

Cada indivíduo atópico apresenta um "marcador" alérgico, manifestado por hiperreatividade somente a certos antígenos e determinado primariamente por fatores genéticos e exposição ambiental.^{7,8} A resposta não se limita à síntese de IgE, incluindo IgG e IgA específicas, assim como respostas

1 - São Paulo, 2 - Recife, 3 - Fortaleza,

4 - Rio de Janeiro, 5 - Curitiba, 6 - Porto Alegre.

Trabalho coordenado pela Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - Escola Paulista de Medicina.

mediadas por células. ARSHAD e cols, 1992, mostraram que crianças com risco elevado para doença atópica (predisposição genética), submetidas à redução na exposição a alérgenos alimentares e inalantes (ácaros da poeira domiciliar), diminuem a frequência de manifestações alérgicas na infância. É possível que o controle dos alérgenos simplesmente retarde o aparecimento de manifestações alérgicas.⁹ Ácaros da poeira doméstica do gênero *Dermatophagoide* constituem-se na mais importante fonte de alérgenos da poeira e uma causa comum de sintomas em doenças mediadas por IgE.¹⁰ A identificação de ácaros em amostras de poeira de residências em vários países tem demonstrado a ocorrência de 3 espécies principais: *Dermatophagoide pteronyssinus* (Dpt), *Dermatophagoide farinae* (Df) e *Dermatophagoide microcera* (Dm).^{11,12}

O Dpt é um dos ácaros predominantes em nosso meio^{13,14}, assim como em muitas partes do mundo. O mais importante alérgeno deste ácaro é uma proteína com peso molecular de 24000 daltons, *Derp I*, derivada predominantemente de seu trato gastro-intestinal.^{15,16} Esta proteína foi clonada e identificada como uma cisteína proteinase.¹⁷ A *Derp I* pode ser determinada na poeira doméstica fornecendo um índice de concentração de antígenos de ácaros, por meio dos quais têm sido realizados estudos que determinaram concentrações ambientais de risco para o desenvolvimento de asma.^{18,19}

A presença de ácaros da poeira na maioria das residências significa que a primeira exposição a estes alérgenos ocorre precocemente na vida. A exposição alérgica precoce pode ser especialmente importante, já que produzirá uma "marca" no paciente para subsequente produção de IgE.²⁰ Resultados de muitas pesquisas têm demonstrado que os alérgenos derivados dos ácaros são os mais importantes, mas não os únicos componentes da poeira domiciliar.^{21,22,23,24} A presença de IgE específica a alérgenos inalantes produzidos pelo gato (*Felis domesticus*) tem sido demonstrada em 20 a 30% dos pacientes asmáticos nos Estados Unidos, sendo que em nosso meio há trabalhos mostrando uma menor sensibilização.^{13,14}

O alérgeno principal do *Felis domesticus*, *Feld I*, foi originalmente purificado de pelo de gatos, e sabe-se atualmente que sua principal fonte concentra-se na saliva do animal.^{25,26,27,28} O aparecimento de rinite alérgica, conjuntivite e asma por exposição a esporos de fungos tem sido claramente documentado, enquanto que a associação com urticária e dermatite atópica permanecem no campo especulativo.²⁹

Existe muita controvérsia a respeito da importância e incidência da alergia alimentar no desenvolvimento de dermatite atópica e asma brônquica. A principal causa desta controvérsia é a dificuldade no diagnóstico da alergia alimentar. A história clínica pode ser a ferramenta mais importante, entretanto, ela nem sempre nos mostra um alimento específico. O teste cutâneo e a dosagem sérica de IgE específica constituem-se nos testes de rastreamento mais utilizados, apresentando confiabilidade variável.³⁰

No presente estudo, tentamos estabelecer a porcentagem de sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em indivíduos portadores de asma e ou rinite, procedentes de várias regiões e serviços de alergia do Brasil.

Casuística e Métodos

Trezentas e seis crianças (180 meninos e 126 meninas) com idades entre 3 e 16 anos, acompanhadas em 8 Serviços de Alergia de diferentes regiões do Brasil, participaram do presente estudo. Esses pacientes tinham história clínica de asma brônquica, rinite e outras manifestações atópicas (dermatite atópica, conjuntivite alérgica). Os serviços que participaram do estudo foram das regiões Nordeste (MA,AR); Sudeste (JHMR, MCVR, NFW,CKN,DS) e Sul (LAB, NRAF^o). 60% dos pacientes eram procedentes da região Sudeste, 20% da Nordeste e 20% da Sul.

Todos os pacientes foram submetidos a testes de hipersensibilidade imediata utilizando-se a técnica de puntura na face volar dos antebraços. A inclusão dos pacientes no estudo obedeceu à faixa etária previamente estipulada e à demanda natural de cada serviço quanto à marcação dos testes. Nenhum paciente havia recebido anti-histamínicos (clássicos e não clássicos) há pelo menos 30 dias. A reação foi avaliada medindo-se o maior diâmetro da pápula de induração formada e o seu perpendicular. Os resultados foram expressos pela média desses diâmetros, sendo considerados positivos os superiores a 3 mm. Para a realização dos testes foi utilizada uma bateria padronizada (IFIDESA-ARISTEGUI), composta pelos seguintes extratos alergênicos: *Dermatophagoide pteronyssinus* (11,290 mg/ml), *Dermatophagoide farinae* (4,325 mg/ml), escamas dérmicas de cão (9,8 mg/ml), escamas dérmicas de gato (9,45 mg/ml), penas (1 mg/ml), mistura de fungos (10 mg/ml), *Penicillium sp* (10 mg/ml), *Lolium perene* (1,415 mg/ml), leite de vaca (20 mg/ml), trigo (3,5 mg/ml), soja (3,55 mg/ml), cacau (20 mg/ml), ovo (10 mg/ml), amendoim (20 mg/ml), milho (3,55 mg/ml), excipiente e solução de histamina (10 mg/ml). Para análise das variáveis foram utilizados os seguintes testes estatísticos: Kruskal-Wallis e Friedmann, fixando-se o alfa em 5%.

Resultados

A asma brônquica foi relatada por 15% das crianças avaliadas, rinite por 32%, a associação de ambas por 45%, esta significativamente superior à de asma brônquica isolada ($p < 0,05$). 4% dos pacientes restantes apresentavam quadro de dermatite atópica e 4%, de conjuntivite alérgica (Tabela 1). Não observamos diferenças quanto ao sexo e idade, com distribuição semelhante em todas as regiões estudadas (Tabela 2).

Todos os pacientes apresentaram reação positiva à histamina e negativa ao excipiente da solução.

Na Tabela 3 estão listados o número de testes cutâneos positivos para todas as crianças avaliadas para cada antígeno

Tabela 1 - Prevalência de doença atópica nas regiões estudadas

	Sudeste	Nordeste	Sul	Total (%)
Asma/Rinite	83	21	36	140 (45%)
Rinite	61	24	14	99 (32%)
Asma	31	13	2	46 (15%)
Derm. atóp.	4	0	7	11 (4%)
Conj. alérg.	5	1	4	10 (4%)

no, assim como a percentagem de positividade de cada antígeno por região estudada. 68 crianças (22%) tiveram testes negativos para todos os alérgenos utilizados. Nas 3 regiões estudadas, houve maior frequência de positividade para os alérgenos inalantes sobre os alimentos: os ácaros *D. pteronyssinus* e *farinae* apresentaram as maiores frequências (66,6% e 66,0%, respectivamente). Observamos testes positivos para alimentos em 28 pacientes (9,1%). 14 pacientes da região Nordeste (23,7%), 12 da Sudeste (6,5%) e 2 da Sul (3,1%) apresentaram pelo menos 1 dos testes positivos para alimentos. A positividade ao leite de vaca ocorreu em 5,2%, seguido pelo amendoim, milho, cacau, soja, ovo e trigo (Tabela 4). Na região Nordeste obtivemos maior positividade, de modo significativo, para testes com alimentos em relação às regiões Sudeste e Sul ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Características dos pacientes segundo idade e sexo, nas 3 regiões estudadas.

	Sudeste	Nordeste	Sul
n (%)	184 (60%)	59 (20%)	63 (20%)
Idade (média ± desvio padrão)	8,1 ± 2,7	9,4 ± 2,8	10,0 ± 2,6
Sexo	105M (57%) 79F (43%)	33M (56%) 21F (34%)	42M (66%) 21F (34%)

A frequência de positividade para os ácaros da poeira domiciliar foi semelhante nas três regiões analisadas. Observamos predomínio da reatividade cutânea ao *Lolium perene* na região Sul, sem diferenças estatisticamente significantes.

Discussão

O mais rápido e fácil instrumento para o diagnóstico de sensibilização a aeroalérgenos ainda é o teste cutâneo. Os testes epicutâneos têm relevância clínica, pois correlacionam-se com testes "in vitro" para a detecção de IgEs específicas no estudo das doenças atópicas.³¹ A síntese de IgE é favorecida pela imunização natural através de inalação, desde que os antígenos estejam diretamente em contato com células produtoras de IgE localizadas no trato respiratório superior. No ambulatório de alergia pediátrica da Escola Paulista de Medicina (SP), cerca de 80% dos pacientes que procuram o serviço de alergia pediátrica apresentam testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos para extratos de ácaros da poeira doméstica (espécies de *Dpt*).

Optamos pelo estudo multicêntrico de sensibilização a alérgenos em regiões brasileiras, levando-se em conta as diferenças climáticas e de hábitos alimentares existentes na grande extensão do território brasileiro.

Todos os pacientes apresentavam alguma queixa de manifestação atópica e observamos elevado índice de positividade nos testes cutâneos. A prevalência de positividade de aeroalérgenos sobre os alimentos é concordante com a literatura.³²

Dentre esses observamos o predomínio de testes cutâneos positivos a *Dpt* e *Df*. Entretanto, estudos realizados em nosso meio indentificaram apenas *Dpt* e a *Blomia tropicalis* como os ácaros prevalentes nas residências estudadas.^{13,14} Mesmo sendo o *Dpt* a espécie mais prevalente em nosso meio, existe forte identidade antigênica entre as espécies.^{33,34,35} É de interesse clínico notar-se que muitas

Tabela 3 - Prevalência de positividade dos testes cutâneos (pápula ≥ 3 mm), nas 3 regiões estudadas

	Sudeste	%	Nordeste	%	Sul	%	Total	%
Dpt	117	63,5%	42	71,1%	45	71,4%	204	66,6%
Df	108	58,6%	44	74,5%	50	79,3%	202	66,0%
Pó Dom.	58	31,5%	17	28,8%	14	22,2%	89	29,0%
Cão	43	23,3%	14	23,7%	2	3,1%	59	19,2%
Gato	16	8,6%	9	15,2%	2	3,1%	27	8,8%
Penas	7	3,8%	9	15,2%	1	1,5%	17	5,5%
Fungos	6	3,2%	6	10,1%	1	1,5%	13	4,2%
Penicillium	4	2,1%	3	5,0%	0	0	7	2,2%
L. perene	0	0	0	0	2	3,1%	2	0,6%
Alimentos	12	6,5%	14	23,7%	2	3,1%	28	9,1%

Tabela 4 - Reatividade cutânea a alérgenos alimentares (pápula \geq 3mm), nas 3 regiões estudadas

	Sudeste	%	Nordeste	%	Sul	%	Total	%
Leite de vaca	8	4,3%	7	11,8%	1	1,5%	16	5,2%
Amendoim	4	2,1%	5	8,4%	2	3,0%	11	3,5%
Milho	2	1,0%	6	10,1%	2	3,0%	10	3,2%
Cacau	2	1,0%	5	8,4%	0	0	7	2,2%
Soja	1	0,5%	6	10,1%	0	0	7	2,2%
Ovo	1	0,5%	5	8,4%	0	0	6	2,2%
Trigo	1	0,5%	4	6,7%	1	1,5%	6	2,2%

peças alérgicas, aparentemente tornam-se sensíveis a alérgenos comuns de Dpt, Df ou Dm, pela exposição apenas ao Dpt.^{36,37}

Por atingir dimensões quase continentais, o Brasil apresenta regiões com características climáticas e de vegetação muito diversas. Clima temperado com estações mais definidas ocorre na região Sul, onde tem se documentado raros casos de polinose.³⁸ Em nosso estudo observamos pequeno número de testes cutâneos positivos ao *L. perene* na região Sul, o que não se verificou nas outras regiões.

Com relação aos alérgenos alimentares, o leite de vaca constitui o principal agente etiológico das manifestações alérgicas, sobretudo em lactentes. A sua participação como desencadeante de dermatite atópica e asma é controversa. Os extratos alergênicos alimentares disponíveis, em sua maioria, não são padronizados e sua estabilidade é mal definida.³⁹ A alergia alimentar como causa de quadro alérgico respiratório deve ser suspeitada quando: 1) a asma inicia-se em fases precoces da vida, especialmente se o paciente apresenta doença atópica⁴⁰; 2) a IgE sérica total é superior a 1000 UI/l pelo PRIST⁴⁰; 3) em pacientes asmáticos que apresentaram sintomas anafiláticos ou urticariformes devido à ingestão de alimentos.

O critério clínico para diagnóstico de alergia ao leite de vaca, através de exclusão alimentar e posterior reintrodução, constitui-se no método diagnóstico de escolha. Neste estudo, observamos 5,2% de crianças com testes positivos para leite de vaca, com 11,8% de positividade proveniente da região Nordeste do país. Quanto à maior sensibilização observada na região Nordeste em relação aos antígenos alimentares testados, podemos supor que ocorra diferenças regionais quanto à época de introdução de alimentos, ou mesmo no tipo de dieta adotada nos primeiros anos de vida.

O predomínio de positividade de testes cutâneos aos ácaros da poeira domiciliar sobre os demais antígenos nos alerta para a importância das orientações preventivas para a doença atópica, especialmente em indivíduos geneticamente susceptíveis. Existe a necessidade de investigação mais aprofundada para o estabelecimento da população acarina prevalente em cada região. Em São Paulo, devido a condi-

ções climáticas peculiares, na poeira domiciliar predomina o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, assim com outros ácaros anteriormente classificados como de estocagem. Com o conhecimento das realidades regionais podemos estabelecer metas de prevenção setoriais de controle ambiental, assim como a utilização de terapêuticas específicas, reduzindo a sensibilização e o desenvolvimento de quadros alérgicos.

Referências bibliográficas

1. Platts-Mills TAE. The Biological role of Allergy. In: Lessof MH, Lee TH, Kemeny DM. Allergy: An International Textbook, Chapter 1, John Wiley & Sons Ltd., 1987: p. 1-35.
2. Marsch DG, Meyers DA, Bias WB. The Epidemiology and Genetics of Atopic Allergy. *New Engl J Med* 1981; 305: 1551-9.
3. Luoma R, Koivikko A, Viander M. Development of Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis by the age of five years. *Allergy* 1983; 38:339-46.
4. Ratner B, Silberman DE. Allergy: its distribution and hereditary concept. *Ann Allergy* 1952; 9:1-20.
5. Wittig HJ, McLaughlin ET, Leifer KL, Belloit JD. Risk factors for the development of allergic diseases: analysis of 2190 patient records. *Ann Allergy* 1978; 41:84-8.
6. Platts-Mills TAE, Chapman MD, Pollart SM et al. Establishing Health Standards for Indoor Foreign Proteins Related to Asthma: Dust, Mite, Cat and Cockroach. *Toxicol Indust Health* 1990; 6:197-207.
7. Marsh DG. Allergens and the Genetics of Allergy - In: Sila M, ed. The antigens. vol 3. New York, Academic Press, 1975:271-359.
8. Santilli J Jr., Potsus RL, Goodfriend L, Marsh DG. Skin reactivity to purified pollen allergens in highly ragweed-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:406-12.
9. Saarinen UM, Kajosaari M. Does dietary elimination in infancy prevent or only postpone a food allergy? A study of fish and citrus allergy in 375 children. *Lancet* 1980; 1:166-7.
10. Heymann PW, Chapman MD. Recent progress in mite allergen immunochemistry. *Clin Rev Allergy* 1990; 8:51-68.

11. Van Bronswijk JEMH, Sinha RN. Pyroglyphid mites (Acari) and house dust allergy: A Review. *J Allergy* 1971; 47:37-52.
12. Wharton GW. House dust mites. *J Med Entomol* 1976; 12:577-621.
13. Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD. et al. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:433-39.
14. Rizzo MC, Arruda LK, Chapman MD et al. - IgG and IgE antibody responses to dust mite allergens among children with asthma in Brazil. *Ann Allergy* 1993; 71:152-8.
15. Chapman MD, Platts-Mills TAE. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* - antigen P1. *J Immunol* 1980; 125: 587-92.
16. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature* 1981; 289: 592-3.
17. Chua KY, Stewart GA, Thomas WR et al. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p I: homology with a cysteine proteases. *J Exp Med* 1988; 167:175-82.
18. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma- A worldwide problem. Report of an International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:416-27.
19. Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TAE. The distribution of house dust mite allergen in the houses of patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:630-5.
20. Ownby DR. Environmental factors versus specific determinants of childhood inhalant allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:279-85.
21. Berrins L. The allergens in house dust. *Progr Allergy* 1970; 14:259-39
22. Hose H. The relationship of the house dust mite to respiratory allergy. *J Asthma Res* 1976; 13:143-9.
23. Kawai T, Marsch DG, Lichtenstein LM, Norman PS. The allergens responsible for house dust allergy- comparison of *Dermatophagoides pteronyssinus* and house dust extracts by assay of histamine release from allergic human leukocytes. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:117-27.
24. Pauli G, Beesot JC, Hirth C, Thierry R. Dissociation of house dust allergies - A comparison between skin tests, inhalation tests, specific IgE and basophil histamine release measurements. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:245-52.
25. Anderson M, Baer H. Allergically active components of cat allergen extracts. *J Immunol* 1981; 127:972.
26. Anderson M, Baer H, Ohman JL. A comparative study of the allergens of cat urine, serum saliva and pelt. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:563.
27. Bartholomew K, Kissler W, Baer H et al. Where does cat allergen I comes from? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:503.
28. Brown PR, Leiterman KM, Ohman JL. Distribution of cat allergen I in cat tissues and fluids. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 74:67.
29. Solomon WR, Mathews KP. Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. *Allergy: Principles and Practice*, 3^a ed. USA, C.V. Mosby Company, 1988, p.312-58.
30. Bahna SL, Gandhi MD. Reliability of skin testing and RAST in diagnosis of food allergy. In: Chandra, R.K. *Food Allergy*. St John's Newfoundland, 1987. p.140-7.
31. Tipton WR. Evaluation of skin testing in the diagnosis of IgE-mediated diseases. *Ped Clin N Amer* 1983; 30:785-93.
32. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79:683-8.
33. Miyamoto T, Oshima S, Mizuno K, Sosa M, Ishizaki T. Cross antigenicity among six species of dust mites and house dust antigens. *J Allergy* 1969; 44:228-38.
34. Pepys J, Chan M, Hargreave FE. Mites and house dust allergy. *Lancet* 1968; 1:1270-72.
35. Sarsfield JK. Role of house dust mites in childhood asthma. *Arch Dis Child* 1974; 49:711-15.
36. Voorhorst R, Spijksma FTM. Recent progress in the house dust mite problem. *Acta Allergol* 1969; 24:115-23.
37. Young RP, Hart BJ, Faux JA, Hopkin JM. House dust mite sensitivity: A comparison of immune response with exposure to four species of pyroglyphidae. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:319-25.
38. Rosario NA. Report of 50 cases of grass polinosis. *Rev Bras Alerg Imunol* 1987; 10:25-9.
39. Metcalfe DD. Food allergens. *Clin Rev Allergy* 1985; 3:331-49.
40. Onorato J, Merland N, Terral C, Michel FB, Bousquet J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:1139-46.

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé

Rua dos Otônios, 725 - Vl. Clementino

04025-002 - São Paulo, SP

Fones: (011) 574.0548/ 576.4426 / Fax: (011)570.1590