

*Antileukotriene in steroid dependent asthma – report of six cases*

Lucila de Campos<sup>1</sup>, Luis F. C. Ensina<sup>2</sup>, Roberta F. J. Criado<sup>3</sup>, Wilson T. Aun<sup>4</sup>, João F. de Mello<sup>5</sup>

1 – Médica Pós-Graduada (mestrado) pela Faculdade de Medicina da USP; 2 – Médico Pós-Graduando (mestrado) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP; 3 – Médica Preceptora do Serviço de Alergia e Imunologia do HSPE-SP; 4 – Médico Chefe da Seção de Imunologia do Serviço de Alergia e Imunologia do HSPE-FMO; 5 – Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do HSPE-SP. Serviço de Alergia e Imunologia – Hospital do Servidor Público Estadual – FMO.

**Resumo**

**Objetivo:** Descrever a experiência com o uso de antileucotrienos em seis pacientes com asma grave corticodependente, acompanhados no Serviço de Alergia e Imunopatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Pacientes e métodos:** Por um período de três meses os pacientes maiores de doze anos receberam aleatoriamente zafirlucaste 20mg de 12/12h ou montelucaste 10mg/dia e os menores de 12 anos montelucaste 5mg/dia. Os parâmetros avaliados foram: necessidade do uso diário de corticosteróides sistêmicos (oral), escore clínico de sintomas, prova de função pulmonar realizada antes da introdução da medicação e após três meses de acompanhamento.

**Resultados:** Houve melhora do escore clínico em todos os pacientes (exceto um), melhora da prova de função pulmonar em apenas três dos pacientes, porém todos reduziram de forma significativa o uso diário de corticosteróides sistêmicos.

**Conclusão:** Concluímos que na população avaliada, os pacientes em muito se beneficiaram com o uso de antileucotrienos, sugerindo que esta medicação tenha um papel no tratamento da asma grave corticodependente, para tanto, novos estudos serão necessários.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(6):212-219 asma grave, asma corticodependente, tratamento, antileucotrienos.

**Abstract**

**Objective:** To describe the experience with the use of antileukotriene on six chronic severe corticodependent asthmatic patients at the Allergy and Immunology Division at the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Patients and methods:** For a period of three months, patients twelve and older received randomly zafirlukast 20 mg of 12/12 hs or montelukast 10 mg/ day, and patients under twelve received montelukast 5 mg/day. The parameters measured were: the need for daily use of systemic corticosteroids (oral), a clinical score symptoms, and pulmonary function measured before the treatment began and after three months of treatment.

**Results:** Pulmonary function improved in three patients, clinical scores improved in five patients, and all six patients significantly reduced their daily intake of systemic corticosteroids.

**Conclusion:** We concluded that the test group benefited significantly from the use of antileukotrienes, suggesting that this medication may be valuable in the treatment of chronic, severe, corticodependent asthma, and thus warranting further research.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(6):212-219 severe asthma, steroid dependent asthma, treatment, antileukotrienes.

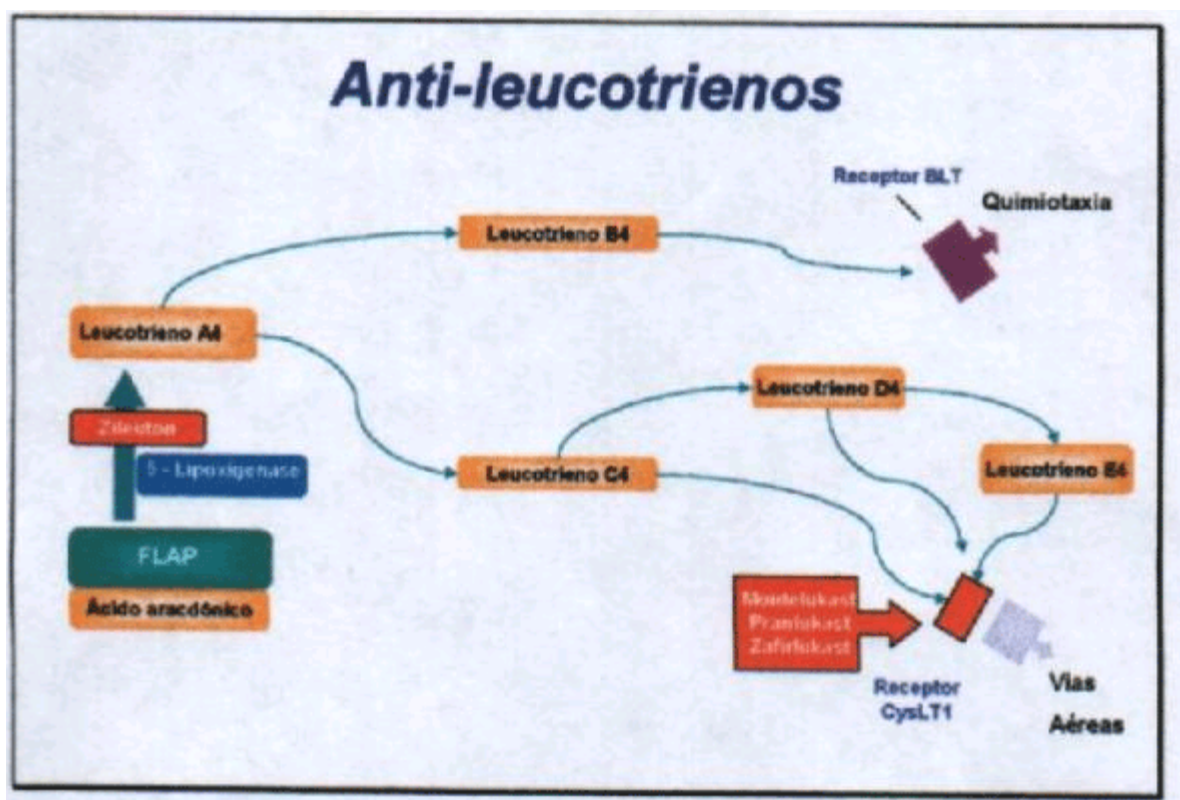
**Introdução**

A asma é uma doença crônica das vias aéreas caracterizada por obstrução reversível do fluxo aéreo (espontaneamente ou com medicação), inflamação e hiperreatividade brônquica a diferentes estímulos, levando a episódios recorrentes de

sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse. A asma grave é caracterizada por sintomas contínuos, atividades usuais prejudicadas, crises com risco de vida, com necessidade de internações ou cursos freqüentes de corticosteróides sistêmicos, sintomas noturnos freqüentes, sono interrompido por asma duas ou mais vezes por semana, uso de beta-2-agonista duas vezes ao dia para alívio dos sintomas, uso contínuo de corticosteróides oral ou parenteral, pico de fluxo expiratório (PFE) com valor mínimo abaixo de 75% do máximo valor previsto (MVP) em monitorização de três ou mais semanas, ou PFE nas consultas usualmente abaixo de 90% do MVP ou abaixo do limite inferior previsto após administração de broncodilatador (Bd)<sup>1</sup>.

As vias aéreas dos pacientes asmáticos apresentam um aumento do número de células inflamatórias e seus produtos, entre eles os leucotrienos<sup>2</sup>. Os leucotrienos são ácidos eicosatetraenóicos lipoxigenados poliinsaturados derivados do ácido araquidônico, que funcionam como mediadores endógenos deste processo inflamatório sendo responsáveis pelo edema tecidual, aumento na secreção de muco, proliferação do músculo liso e broncoconstrição. Denominados anteriormente como substância de reação lenta da anafilaxia, atualmente é reconhecida a importância do seu papel na fisiopatologia da asma<sup>3</sup>. Os leucotrienos, assim como as prostaglandinas, são metabólitos do ácido araquidônico, que se apresenta numa forma esterificada na membrana celular. O ácido araquidônico é hidrolisado pela fosfolipase A2, tornando-se disponível para a 5-lipoxigenase, que o converte a ácido 5-hidroxiperoxi-eicosatetraenóico e então em leucotrieno A4. O leucotrieno A4 é instável e rapidamente convertido em leucotrieno B4 e C4, por ação das enzimas leucotrienos A4 hidrolase e leucotrieno C4-sintase, respectivamente. O leucotrieno C4 dá origem aos leucotrienos D4 e E4, que são denominados cisteinil-leucotrienos, pois contém o amino ácido cisteína (figura 1)<sup>4,5</sup>.

Figura 1 - Mecanismo de ação dos leucotrienos.



Os leucotrienos exercem seus efeitos biológicos ligando-se e ativando receptores específicos. Assim, o LT B4 é um potente fator quimiotático para eosinófilos e neutrófilos, enquanto que os cisteinil LT têm importante ação broncoconstritora, além de aumentarem a secreção de muco, a permeabilidade vascular e o edema da mucosa. São dois os tipos de receptores específicos para LT encontrados no pulmão: o receptor BLT, para LT B4, e o receptor CysLT1, para os cisteinil-LT<sup>6</sup>.

Estudos demonstram que os LT têm um papel importante no processo inflamatório de vias aéreas e, conseqüentemente,

na fisiopatologia da asma<sup>3-12</sup>.

Considerando-se a importância dos LT na asma, surgiram as medicações denominadas anti-LT. Essas drogas agem inibindo a produção ou a ação dos LT. Dentre as drogas disponíveis comercialmente no Brasil, temos o montelucaste e o zafirlucaste, ambos antagonistas específicos dos receptores CysLT1. Vários estudos têm demonstrado que esses agentes melhoram a função pulmonar, reduzem os sintomas da asma e diminuem a necessidade do uso de beta-2 agonistas e corticosteróides<sup>13-17</sup>.

O presente estudo foi desenvolvido com a finalidade de avaliar o tratamento de pacientes asmáticos corticodependentes com anti-LT, observando-se a repercussão sobre a gravidade das manifestações clínicas e necessidade do uso de corticosteróides por via oral.

### Pacientes e métodos

Este é um estudo prospectivo, onde foram selecionados pacientes classificados como asmáticos graves corticodependentes, segundo os critérios do Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>1</sup>, com idade igual ou superior a nove anos. Obtiveram-se dados clínicos como frequência das crises, gravidade, necessidade de internação, sintomas noturnos, sintomas com exercício e medicação utilizada. O seguimento clínico dos pacientes foi feito por um período de três meses, com visitas semanais, detalhando-se a redução das doses de corticosteróides oral, presença de sintomas (dispnéia, sibilos) e necessidade do uso de beta-2 agonistas. Todos os pacientes foram submetidos a prova de função pulmonar para confirmação do padrão obstrutivo e monitorização da resposta terapêutica. Fatores associados ou com manifestações clínicas semelhantes a asma foram avaliados, como doença pulmonar obstrutiva crônica, refluxo gastroesofágico, aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiolite obliterante, vasculites e toxocaríase.

A monitorização dos efeitos colaterais foi realizada através de observações clínicas e avaliação do comprometimento hepático (transaminases hepáticas).

Os anti-LT utilizados no estudo foram o zafirlucaste em dose de 20 mg de 12/12 horas, e o montelucaste em dose única diária de 10 mg por via oral para adultos e 5 mg/dia para crianças.

Foram estudados seis pacientes do sexo feminino, com idade variando de nove a 60 anos, com asma grave corticodependente, acompanhados no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual-SP (tabela 1).

Todos os pacientes apresentavam sintomas diários, com frequentes internações e procura semanal de serviços de emergência (tabela 2).

**Tabela 1** – Descrição dos casos.

	Sexo	Idade	Profissão	Tempo de seguimento	Medicamentos utilizados	Antileucotrieno utilizado
LMS	F	43 anos	Escriturária	4 anos	Prednisona 20mg/dia Budesonida 1600mcg/dia Bamifilina 1200mg/dia Formoterol 24mcg/dia Beclometasona nasal 400mcg/dia Salbutamol Spray S/N Prednisona 40mg/dia	Zafirlucaste 40mg/dia

MJN	F	60 anos	Servente de escola	4 anos	Budesonida 1600mcg/dia Teofilina 600mg/dia Formoterol 24mcg/dia Salbutamol Spray S/N	Montelucaste 10mg/dia
VAS	F	48 anos	Costureira	4 anos	Prednisona 70mg/dia Budesonida 1600mcg/dia Bamifilina 1200mg/dia Formoterol 24mcg/dia Beclometasona nasal 400mcg/dia Salbutamol Spray S/N	Montelucaste 10mg/dia
LPSD	F	9 anos	Estudante	2 anos	Prednisona 15-20mg/dia em dias alternados Budesonida 800mcg/dia Cisaprida 15mg/dia Salmeterol 100mg/dia	Montelucaste 5mg/dia
CNP	F	18 anos	Estudante	13 anos	Prednisona 30mg/dia Teofilina 600mg/dia Fluticasona 1250mcg/dia Salmeterol 150mcg/dia Fluticasona nasal 400 mcg/dia Fenoterol spray 0,8mg/dia Zafirlucaste 40mg/dia	Zafirlucaste 40mg/dia
MAR	F	45 anos	Inspetora de alunos	6 anos	Prednisona 10mg em dias alternados Formoterol 24mcg/dia Beclometasona 1000mcg/dia	Montelucaste 10mg/dia

**Tabela 2** – Parâmetros clínicos antes e após três meses do uso de antileucotrienos

Parâmetros prévios (em uso medicação)						
	LMS	MJN	VAS	LPSD	CNP	MAR

Idas PS/mês	4	8	12	4	8	1
Internações/anos	2	1	2	2	1	1
UTI	1	0	1	0	1	0
Sint. noturnos*	3	3	3	2	2	2
Sint. exercício*	3	3	3	3	1	3
Sintomas crise*	3	3	3	3	2	3
Necess. ?2	diário	diário	diário	2x/dia	diária	2-3x/dia
<b>Após uso antileucotrieno</b>						
	LMS	MJN	VAS	LPSD	CNP	MAR
Idas OS/mês	1	4	2	0	1	1
Internações/ano	0	1	0	0	1	0
UTI	0	0	0	0	1	0
Sint. noturnos*	1	3	1	1	1	3
Sint. exercício*	1	3	0	0	0	3
Sintomas crise*	1	3	2	1	1	3
Necess. β2	1-2x/mês	diário	1x/sem	1x/mês	1x/mês	3x/sem

\* Escore de sintomas: 0 – ausência do parâmetro avaliado, 1 – presença em grau leve, 2 – presença em grau moderado, 3 – presença em grau intenso

Dois pacientes fizeram uso de zafirlucaste e quatro de montelucaste, nas doses acima descri-tas, por um período de três meses.

## Resultados

Em relação às doses diárias de corticosteróides via oral, todos os pacientes apresentaram diminuição da dose necessária (tabela 3).

**Tabela 3** – Comparação das doses de corticosteróides oral antes e após a introdução do antileucotrieno

<b>Parâmetros prévios</b>						
	LMS	MJN	VAS	LPSD	CNP	MAR
Prednisona	20mg/dia	40mg/dia	70mg/dia	20-15mg/DA	30mg/dia	10mg/DA
<b>Após três meses de tratamento com antileucotrieno</b>						
Prednisona	5mg/DA	20-15mg/DA	20mg/dia	10mg/DA	5mg/DA	0mg/dia
% de redução	75	50	72	25-50	82	100

DA – dias alternados

Foi realizada prova de função pulmonar após os três meses de acompanhamento. As pacientes 2, 3 e 6 não apresentaram melhora na função pul-monar (tabela 4).

**Tabela 4** – Comparação dos valores espirométricos antes e após a introdução do antileucotrieno

Parâmetros prévios						
	LMS	MJN	VAS	LPSD	CNP	MAR
CVF*	81%	103%	68%	76,91%	92%	99%
VEF <sub>1</sub> *	41%	77%	39%	50%	49%	70%
VEF <sub>1</sub> /CVF*	44%	59%	57%	59%	59%	59%
Após três meses da introdução do antileucotrieno						
	LMS	MJN	VAS	LPSD	CNP	MAR
CVF*	105%	102%	1,94%	74%	71%	62%
VEF <sub>1</sub> *	76%	80%	1,04%	74%	71%	62%
VEF <sub>1</sub> /CVF*	61%	62%	54%	74%	68%	55%

\* Parâmetros espirométricos segundo idade e altura<sup>21</sup>

Todos os pacientes exceto a paciente de número 2 apresentaram melhora clínica, com diminuição das idas ao Pronto-Socorro, diminuição do número de internações e melhora na qualidade de vida. A paciente 6 teve melhora do quadro geral mas passou a apresentar sintomas noturnos discretos e aos exercícios (tabela 2).

Não observamos qualquer efeito colateral nos pacientes analisados assim como não houve qualquer alteração de enzimas hepáticas nestes pacientes. A medicação foi em geral bem tolerada não havendo também piora da asma à retirada do corticosteroide. Apenas um paciente queixou-se de cefaléia após a introdução do anti-LT.

## Discussão

Os anti-LT têm sido utilizados no tratamento da asma por seus conhecidos efeitos sobre a resposta inflamatória<sup>1</sup>. Seu uso já foi estabelecido na asma induzida por AAS e é a droga de escolha para essa condição<sup>1,12,19</sup>, no entanto, na asma crônica, os ensaios clínicos encontrados na literatura são referentes apenas ao seu uso em pacientes com asma leve e moderada. Nesses casos, um estudo multicêntrico realizado com zafirlucaste por 13 semanas, mostrou melhora importante nos sintomas dos pacientes tratados com a droga, e pequena melhora, apesar de significativa, também na função respiratória<sup>20</sup>. Em outros estudos semelhantes, além dos pacientes apresentarem melhora clínica e na função respiratória, houve também redução na necessidade do uso de beta-2 agonistas<sup>15,21,24</sup> e diminuição da necessidade de corticóide inalatório<sup>26</sup>. Em crianças, Knorr *et al* avaliaram 336 pacientes entre seis e 14 anos e observaram melhora no PFE pela manhã naqueles que receberam montelucaste em comparação aos que receberam placebo<sup>16</sup>. Simons *et al* mostraram diminuição do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) e nas exacerbações de asma em crianças, quando a budesonida inalatória (400 mcg/dia) foi associada ao montelucaste 5mg/dia em relação ao placebo<sup>25</sup>.

Nos pacientes com asma grave, os dados existentes são relativos ao tratamento com zafirlucaste em pacientes que nunca utilizaram corticóide (inalatório ou sistêmico), e mais uma vez foram observados resultados satisfatórios<sup>17</sup>.

Em estudo realizado no Japão<sup>22</sup>, foi avaliado o efeito do uso de pranlucaste por um ano em pacientes com asma moderada e grave em relação a função pulmonar e quadro clínico, havendo melhora em mais da metade dos pacientes, inclusive com diminuição, embora não significativa, da necessidade de corticosteróides oral.

Recentemente, Robinson *et al* demonstraram que o montelucaste não traz benefícios adicionais em relação ao placebo quando associado a corticosteróides inalatórios ou outros medicamentos usados no tratamento da asma moderada e grave<sup>27</sup>.

O uso de corticosteróides sistêmicos em asmáticos é muitas vezes necessário, especialmente quando existe um processo inflamatório importante de vias aéreas, em que não há controle dos sintomas com corticosteróides inalatórios e beta-2 de longa duração. Em alguns casos, o paciente necessita de doses altas e prolongadas de corticóide sistêmico, ficando sujeito aos seus conhecidos efeitos colaterais<sup>23</sup>. O uso de anti-LT, por outro lado, não mostrou incidência de efeitos colaterais superior ao placebo<sup>28</sup>, apesar de relatos de Síndrome de Churg-Strauss relacionada ao uso destas medicações<sup>30</sup>.

Entre os efeitos antiinflamatórios dos corticosteróides está a sua capacidade em aumentar a síntese de proteínas antiinflamatórias como a li-pocortina-1, proteína que suprime a fosfolipase A2, inibindo a liberação do ácido aracdônico e conseqüentemente a elevação dos produtos das vias da cicloxigenase e lipoxigenase, como as prostraglandinas e LT<sup>23</sup>.

Considerando-se que os anti-LT atuam no pro-cesso inflamatório brônquico, impedindo a ação dos LT, a necessidade de outras drogas antiinfla-matórias como os corticosteróides deve diminuir. Com essa base, foi feita a proposição de tentar diminuir o uso de corticosteróides sistêmicos nos pacientes com asma grave corticoides dependentes através do uso de anti-LT, além de observar seus efeitos clínicos e na função pulmonar.

Apesar do número pequeno de pacientes estu-dados, observamos que mesmo na asma grave os antileucotrienos tem um efeito terapêutico adicio-nal ao dos corticosteróides e dos  $\beta$ -2 agonistas, uma vez que a maioria dos pacientes apresentou melhora clínica, no entanto, essa melhora clínica nem sempre foi relacionada a melhora na função pulmonar, o que pode indicar que apesar dos efei-tos antiinflamatórios, os anti-LT não teriam ação sobre a reestruturação de vias aéreas já estabele-cida, além disso, provavelmente o curto período de uso dos anti-LT não permitiu observar mudan-ças na função pulmonar de alguns pacientes.

Quanto a redução na necessidade do uso de corticóide oral, os anti-LT se mostraram eficazes na totalidade dos casos, com alguns pacientes suspendendo o uso dessa medicação.

De maneira geral, os anti-LT se mostraram be-néficos para o tratamento da asma grave cortico-dependentes, especialmente no que se refere a di-minuição do uso de corticosteróides orais e à me-lhora clínica. Não foi observado qualquer efeito colateral importante, e os pacientes toleraram bem a medicação. Devido ao pequeno número de casos, torna-se difícil analisar diferenças com re-lação aos efeitos das duas drogas utilizadas. O montelukaste tem uma posologia mais simples, o que deve aumentar a adesão do paciente ao trata-mento, porém apesar destes resultados, novos estudos devem ser realizados com um número maior de pacientes, grupo controle e período de tempo mais prolongado.

## Referências bibliográficas

1. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J. pneumol. 1998;24(4):171-276.
2. Smith LJ. The prospects for long-term interven-tion in asthma with antileukotrienes. Clin Exp Allergy. 1998;28(S5):154-163.
3. Smith LJ. Leukotrienes in asthma – the potential therapeutic role of antileukotriene agents. Arch Intern Med. 1996;156:2181-2189.
4. Sampson AP. The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. Clin Exp Aller-gy. 1996;26:995-1004.
5. Henderson WR. The role of leukotrienes in infla-mmation. Ann Intern Med. 1994;121:684-697.
6. Busse WW. The role contribution of leukotrienes in asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81:17-29.
7. Silverman E, In K-H, Yandava C, Drazen JM. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. Clin Exp Allergy. 1998;28(S5):164-170.
8. Peters-Golden M. Cell biology of the 5-lipoxyge-nase pathway. Am Respir Crit Care Med. 1998; 157:S227-S232.
9. Dahlén B, Dahlén S-E. Leukotrienes as mediators of airway obstruction and inflammation in asthma. Clin Exp Allergy. 1995;25(S2):50-54.
10. Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158:S193-S200.
11. Busse WW. Leukotrienes and inflammatio. Am J Respir Crit Care Méd. 1998;157:S210-S213.
12. Busse WW. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 1996;26: 868-879.
13. Korenblat PE, Kemp JP, Scherger JE, Minkwitz MC, Mezzanotte W. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma in the Accolate clinical experience and pharmacoepidemiology trial (ACCEPT). Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84:217-225.
14. Calhoun WJ. Summary of clinical trials with za-firlukast. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157: S238-S246.
15. Reiss TF, Altman LC, Chervinsky P, Bewtra A, Stricker WE, Noonam GP, *et al.* Effect of monte-lukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leuko-triene (LTD4) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98:528-34.
16. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Sei-denber BC, Reiss TF, *et al.* Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. JAMA. 1998;279:1181-1186.
17. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonuccelli CM, Warren MS. Therapeutic effect of zafirlukast as monothe-rapy in steroid-naïve patients with severe persis-tent asthma. CHEST. 1999;115:336-342.
18. Consenso Brasileiro de Espirometria. J pneumol. 1996;22(3):105-64.

19. Drazen J. Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:S233-S237.
20. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonucelli LM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13 week multicentric study. *Clin Ther.* 1997; 19(4):675-690.
21. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204.219 a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 1994;150:618-623.
22. Kohrogi H, Iwagoe H, Fujii K, Hamamoto J, Fu-kuda K, Hirata N, *et al.* The role of cysteinyl leu-kotrienes in the pathogenesis of asthma: clinical study of leukotriene antagonist pranlukast for one year in moderate and severe asthma. *Respirology.* 1999; 4(3):319-23.
23. Borba VZC, Castro ML. Corticosteróides nas alergias respiratórias. In Castro FFM, Castro ML, Corticosteróides nas alergias respiratórias. 1ª ed São Paulo: Editora Vivali; 1999. P. 27-36.
24. Jarvis B, Markham A. Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs.* 2000;59(\$):891-924.
25. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM. Monte-lukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr.* 2001;138(5):694-698.
26. Löfdahl C, Reiss TF, Leff JA, Israel E. Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tape-ring inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ.* 1999;319:87-90.
27. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001 Jun 23;357 (9273):2007-2011.
28. Spector SL. Safety of antileukotriene agents in asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(6Suppl 1):18-23.
29. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;108(2):175-183.

### Endereço para correspondência

Luis Felipe Chiaverini Ensina  
R. Des. Amorim Lima, 148  
05613-030 - São Paulo - SP  
Tel: 0XX-11-3722.0887  
Fax: 0XX-11-3721.1424  
E-mail: lfensina@yahoo.com.br

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.  
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000