

## Teste de contato com medicamentos na investigação das reações de hipersensibilidade não imediatas\*

*Drug patch tests in evaluation of non-immediate hypersensitivity reactions*

Luciana K. Tanno<sup>1,2,4</sup>, Luis Felipe C. Ensina<sup>1,5,6</sup>, Marcelo V. Aun<sup>1,2</sup>, Marisa R. Ribeiro<sup>1,2</sup>,  
Adriana T. Rodrigues<sup>1,2</sup>, Laila S. Garro<sup>1,2,4</sup>, Jorge Kalil<sup>7</sup>, Pedro Gianvina-Bianchi<sup>8</sup>,  
Wilson T. Aun<sup>9</sup>, João F. Mello<sup>10</sup>, Antônio A. Motta<sup>11</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Verificar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos (VP) do teste de contato com medicamentos (TCM) como método complementar na investigação etiológica *in vivo* das reações de hipersensibilidade não-imediata (RHNI) a medicamentos.

**Método:** Estudo prospectivo realizado em dois Serviços de Alergia da cidade de São Paulo no período de março de 2009 a julho de 2010. Os pacientes com história de RHNI a medicamentos foram avaliados através de questionário de investigação adaptado. Os testes de contato foram realizados com os medicamentos suspeitos e as leituras após 48 e 72h da aplicação. As concentrações e diluições, bem como a interpretação foram as sugeridas pela literatura. O TCM foi aplicado também em 10 controles.

**Resultados:** Foram realizados 55 TCM em 47 pacientes, 20 com anticonvulsivantes aromáticos (ACA), 18 com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (ATB- $\beta$ ), 8 com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), 3 com sulfonamidas (sulfas) e 6 com outras medicações. Dezesesseis pacientes apresentaram história de exantema maculo-papular, 10 de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 9 de *Drug Reaction with Eosinophilia Systemic Symptoms* (DRESS), 4 de *rash* cutâneo, 2 de eritema multiforme, 2 de eritema pigmentar fixo, 2 de fotodermatose, 1 de urticária tardia e 1 de eczema. Trinta e cinco pacientes referiram uso concomitante de outro fármaco no período da reação. Dos TCM, 18 foram positivos (8 para ACA, 5 para ATB- $\beta$ , 1 para AINEs e 4 para outros medicamentos), 10 em reações graves (SSJ e DRESS). Nenhum paciente apresentou reação adversa ao TCM. A sensibilidade e a especificidade foram de 33% e de 100%, respectivamente. O VP positivo dos TCM foi de 100% e o negativo de 70,8%. Nas reações graves, a sensibilidade chegou a 53% e o VP negativo foi de 90,9%.

**Conclusão:** Os TCM podem constituir métodos diagnósticos importantes em RHNI, e auxiliar na orientação adequada uma vez que se mostraram seguros e apresentaram VP altos, principalmente nas reações graves.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011;34(6):251-6: Teste de contato com medicamentos, reações adversas a drogas, hipersensibilidade a medicamentos, hipersensibilidade não-imediata a medicamentos.

### Abstract

**Objective:** To analyze the sensitivity, specificity and predictive value of drug patch test (PT) as an *in vivo* complementary method of investigation to assess the culpability of a drug in non-immediate hypersensitivity reactions (NIHR).

**Methods:** A prospective study was developed in Allergy Clinics of two Services in São Paulo from March 2009 to July 2010. The patients were studied based on a positive history of non-immediate hypersensitivity reactions to drugs using an adapted questionnaire. Patch tests were performed using the culprit drug and were evaluated 48 and 72h after the application of the test. The concentrations, dilutions and interpretation were those suggested by literature. PT were also performed in 10 healthy subjects as controls.

**Results:** We performed 55 PT in 47 patients, 20 with aromatic anticonvulsants (ACA), 18 with  $\beta$ -lactams antibiotics (ATB- $\beta$ ), 8 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 3 with sulfonamides and 6 with other drugs. Sixteen patients had a history of maculo-papular exanthema, 10 of Stevens-Johnson Syndrome (SSJ), 9 of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), 5 of cutaneous rash, 2 of multiform erithema, 2 of fixed eruption, 2 of photodermatitis, 1 of late urticaria and 1 of local eczema. Thirty-five patients reported the intake of other drugs at the same time of the reaction. Of all PT, 18 were positive (8 for ACA, 5 for ATB- $\beta$ , 1 for NSAIDs and 4 for other drugs), 10 in severe reactions (SSJ and DRESS). No adverse reactions were observed during the tests. The sensitivity and specificity of PT in NIHR were 33% and 100%, respectively. The positive and negative predictive values were 100% and 70.8%, respectively. Of severe reactions, the sensitivity was 53% and the negative predictive value was 90.9%.

**Conclusion:** The PT may be an important diagnostic method for NIHR and can help to advise correctly these patients. The tests were safe and the predictive values were high, particularly in severe reactions.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011;34(6):251-6: Drug patch test, drug adverse reactions, drug hypersensitivity, non-immediate hypersensitivity to drugs.

1. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI.
2. Médico colaborador do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP.
3. Médica assistente do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
4. Pós-graduanda da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
5. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Santo Amaro.
6. Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.
7. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
8. Professor Livre-Docente da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
9. Diretor de Seção do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
10. Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.
11. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Assistente responsável pelo Ambulatório de Reações Adversas a Medicamentos do HC-FMUSP.

Instituições: Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital Servido Público Estadual de São Paulo.

\* Trabalho agraciado com o prêmio Lain Pontes de Carvalho durante o XXXVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia em 2010.]

Artigo submetido em ???.?.2011, aceito em 21.12.2011.

## Introdução

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) provocam sintomas e/ou sinais objetivamente reproduzíveis, iniciadas por exposição a um estímulo definido em doses toleradas por indivíduos normais. São classificadas em alérgicas ou não-alérgicas, sendo que as alérgicas são aquelas iniciadas por mecanismos imunológicos<sup>1</sup>. De acordo com intervalo de tempo entre o uso do medicamento e o aparecimento da reação podem ser denominadas reações de hipersensibilidade imediatas (RHI), quando ocorrem na primeira hora após a utilização do medicamento, e reações de hipersensibilidade não-imediatas (RHNI), quando ocorrem após este período<sup>2</sup>. As manifestações mais frequentes das RHNI são o exantema maculo-papular (EMP) e a urticária/angioedema de início tardio, mas outras apresentações clínicas podem ocorrer, algumas com maior gravidade como a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) e a Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos, também conhecida como *Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)<sup>3</sup>. Os mecanismos envolvidos nas RHM são heterogêneos, entretanto, o mecanismo do tipo IV de Gell e Coombs é observado na maioria das RHNI<sup>4</sup>.

O teste de linfoproliferação constitui o principal método para diagnóstico *in vitro* das RHNI. No entanto, é de difícil padronização e sua sensibilidade e especificidade são indefinidas<sup>5</sup>. Os testes cutâneos de leitura tardia, como o teste de contato com medicamentos (TCM) e o teste intradérmico de leitura tardia e, em casos específicos, o teste de provocação, são os métodos diagnósticos *in vivo* disponíveis para a investigação das RHNI. O TCM com o medicamento suspeito têm sido descrito como método complementar que auxilia na determinação causal das RHNI de apresentação cutânea<sup>6-9</sup>. Há poucas publicações em reações graves<sup>10</sup>, mas parece ser uma importante ferramenta diagnóstica onde o teste de provocação, considerado como padrão-ouro, está contra-indicado<sup>11,12</sup>.

O objetivo deste estudo foi de verificar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos (VP) do TCM como método complementar na investigação etiológica *in vivo* das (RHNI) a medicamentos.

## Métodos

Este estudo prospectivo foi realizado em dois centros formadores de especialistas em Alergia e Imunologia Clínica da cidade de São Paulo, no período de março de 2009 a julho de 2010. Todos os 47 pacientes com história de RHNI a medicamentos foram avaliados através de questionário de investigação da *European Network for Drug Allergy* (ENDA) adaptado para caracterização clínica e demográfica<sup>11</sup>. Foram consideradas como reações graves a SSJ, a NET e a DRESS. Todos os TCM realizados no período foram incluídos no trabalho.

Todos os pacientes foram orientados em relação aos riscos e benefícios do teste, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram orientados a retornar aos respectivos ambulatórios se houvesse qualquer manifestação.

Os testes de contato (TC) foram realizados nos ambulatórios dos dois Serviços. Foram testados os medicamentos suspeitos, além do veículo utilizado para cada diluição. As concentrações e diluições utilizadas foram as sugeridas pela literatura<sup>9,13-17</sup>. Os medicamentos diluídos foram aplicados sobre a pele do dorso do paciente em câmaras do tipo Finn Chamber®. Nos casos de eritema pigmentar fixo, o teste foi aplicado sobre local da lesão. As leituras foram realizadas por um examinador que não teve acesso à história clínica ou ao fármaco testado, após 48 e 72 horas da aplicação. Os testes foram realizados em no mínimo seis semanas após a resolução da reação. As recomendações a respeito de medicações ou outras condições que pudessem prejudicar a interpretação do teste seguiram as orientações da *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD)<sup>6</sup>. A interpretação foi baseada nas recomendações do *European Environmental Contact Dermatitis Research Group* (Tabela 1). O TCM foi aplicado em 10 indivíduos saudáveis como controles. Todos os grupos farmacológicos testados foram aplicados nestes indivíduos.

**Tabela 1** - Interpretação do teste de contato com medicamentos\*

Avaliação clínica	Escore
Eritema	? ou +?
Eritema, infiltração, discretas, pápulas	+
Eritema, infiltração, pápulas, vesículas	++
Intenso, eritema, infiltração, vesículas, coalescentes	+++
Ausência de reação	-

\* Segundo Barbaud A et al.<sup>6</sup>

Os TCM foram realizados com: anticonvulsivantes aromáticos (ACA), antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (ATB- $\beta$ ), anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), sulfonamidas (sulfas) e outras medicações (Heparina, Enoxaparina, Prednisolona, Riluzol, Aminofilina, Losartana).

A história clínica foi considerada como padrão-ouro para cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Os dados coletados foram registrados em um banco de dados. Para calcular a significância estatística foi utilizado o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson para as variáveis estudadas, considerando p menor ou igual a 0,05.

## Resultados

Foram realizados 55 TCM em 47 pacientes, 20 com ACA, 18 com ATB- $\beta$ , 8 com AINEs, 3 com sulfas e 6 com as outras medicações (Tabela 2).

**Tabela 2** - Resultados dos testes de contato de acordo com os grupos farmacológicos e apresentações clínicas\*

Grupo farmacológico testado (n=55)	Apresentação clínica (número)	Positivos (n=18)	Negativos (n=37)
ATB - $\beta$ (N=18)	EMP (11)	3	8
	E MULTIFORME (3)	0	3
	SSJ (2)	2	0
	Urticária (1)	0	1
	Rash (1)	0	1
ACA (N=20)	DRESS (9)	5	4
	SSJ (6)	3	3
	EMP (4)	0	4
	E Pig Fixo (1)	0	1
AINES (N=8)	SSJ (3)	0	3
	EMP (2)	0	2
	Rash (2)	1	0
	E Pig Fixo (1)	0	1
SULFAS (N=3)	Fotodermatoses (2)	0	2
	EMP (1)	0	1
OUTROS (N=6)	Rash (2)	2	0
	EMP (2)	0	2
	Eczema (2)	2	0

\* ATB- $\beta$  = antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, ACA = anticonvulsivantes aromaticos, AINES = anti-inflamatórios não-esteroidais, SULFAS = sulfonamidas. EMP = exantema maculo-papular, E MULTIFORME = eritema multiforme, SSJ = Síndrome de Stevens-Johnson, DRESS= *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, E pig Fixo =eritema pigmentar fixo.

A média de idade dos pacientes testados foi de 48,6 anos, sendo que a 41 foram do sexo feminino. Dos 47 pacientes, 16 apresentaram história de EMP, 10 de SSJ, 09 de DRESS, 4 de rash cutâneo, 2 de eritema multiforme, 2 de eritema pigmentar fixo, 2 de fotodermatose, 1 de urticária tardia e 1 de eczema.

O intervalo médio de tempo entre as reações e os testes foi de 26 meses (Figura 1). Trinta e cinco pacientes referiram uso concomitante de outro fármaco no período da reação, com o máximo de seis medicamentos por paciente (Figura 2).

Dos TCM, 18 foram positivos ( $p=0,003$ ; Figura 3), sendo 10 em pacientes com história de reação grave (Tabela 2). Nenhuma reação adversa foi relatada durante os testes. Todos os controles apresentaram resultados negativos.

A sensibilidade e a especificidade dos TCM nas RHNI foram de 33% e de 100%, respectivamente. O valor preditivo positivo dos TCM foi de 100% e o negativo de 70,8%. Nas reações graves, a sensibilidade chegou a 53% e o valor preditivo negativo foi de 90,9% (Tabela 3).

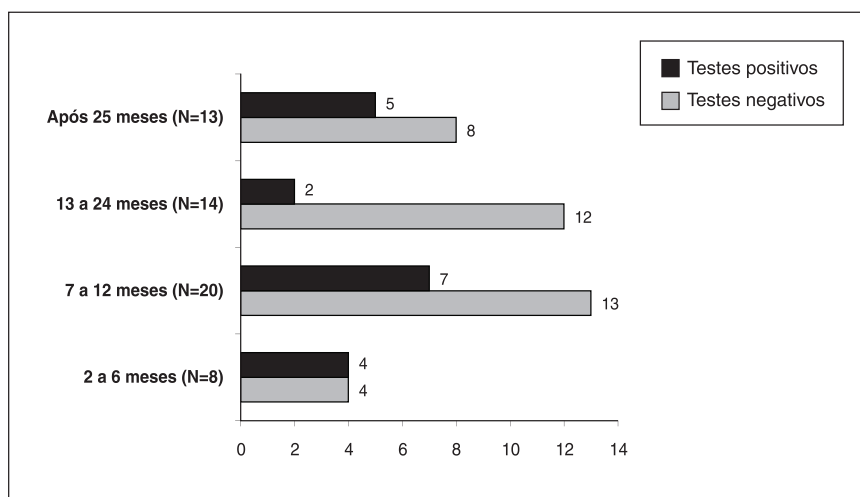
## Discussão

Nos últimos anos, numerosos relatos vêm enfatizando a utilidade dos testes cutâneos na investigação das RHNI<sup>6-8,16</sup>. No entanto, existem poucos estudos em nosso meio avaliando

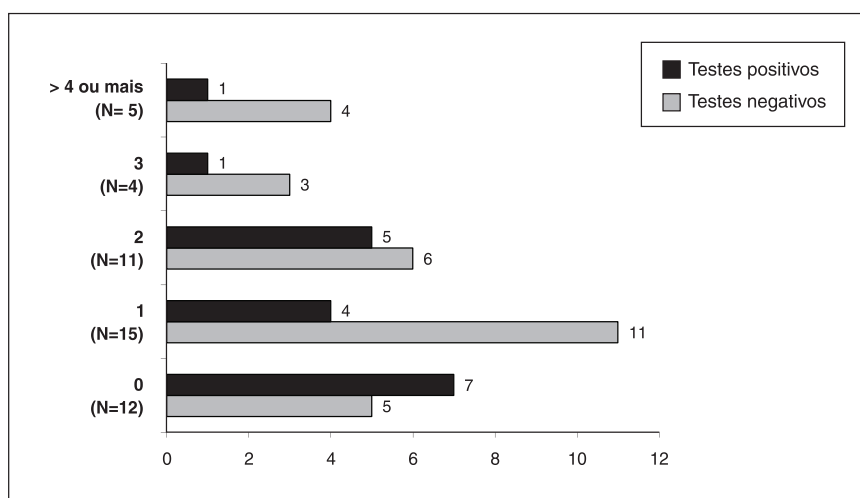
a sensibilidade e a especificidade dos TCM nestas reações. Uma das grandes dificuldades deste teste é estabelecer uma padronização adequada, bem como relacionar o seu resultado às diferentes apresentações clínicas das RHNI. Assim, neste estudo, nos propusemos a realizar o TC com o medicamento suspeito nos pacientes com história de RHNI, definir a associação entre os resultados, o quadro clínico e o grupo farmacológico envolvido, além de analisar as possíveis variáveis na interpretação dos resultados.

A caracterização das reações foi baseada principalmente na história clínica, mas a documentação médica durante a internação dos pacientes com reações graves auxiliou na identificação dos possíveis medicamentos causadores e na confirmação do quadro clínico. Em alguns casos, a história clínica pode ter sido prejudicada pelo intervalo de tempo entre a reação e a avaliação clínica (Figura 1).

Apesar do EMP ter sido o quadro clínico mais frequente, as reações graves constituíram 40% de todas as reações estudadas. Os ATB- $\beta$  foram os medicamentos mais associados aos quadros de EMP, enquanto que as reações graves foram mais relacionadas aos ACA, sendo os casos de DRESS exclusivamente associados a este grupo farmacológico. O eritema multiforme, cuja principal causa é infecciosa, foi associado apenas aos ATB- $\beta$ . Por outro lado, as fotodermatoses foram manifestações características das sulfas. Nenhum dos pacientes apresentou história de RHI ao mesmo grupo farmacológico testado.



**Figura 1** - Intervalo de tempo da reação ao medicamento e realização do teste de contato com medicamentos



**Figura 2** - Número de medicamentos concomitantes em uso no momento da reação e relação com a positividade dos testes

A positividade dos testes de contato em pacientes com história de RHNI descrita na literatura é variável. De todos os 55 TCM, 18 (32,7%) foram positivos ( $p=0,003$ ), uma percentagem equivalente àquela encontrada em outros estudos que mostraram uma positividade entre 7,5<sup>18</sup> a 56,5%<sup>8</sup>. Entretanto, verificamos que os ATB- $\beta$  e os ACA corresponderam a 69% dos medicamentos testados (Tabela 2) e foram responsáveis por 72% de todos os resultados positivos. Houve apenas um teste positivo com AINEs e nenhum com sulfas, o que está de acordo com o descrito na literatura<sup>20</sup>. Nas RHNI a AINEs e a sulfas talvez haja a necessidade de co-fatores e de metabólitos envolvidos em sua patogênese,

o que justificaria os testes negativos. Ainda que testados em menor proporção, a aminofilina, a prednisolona e as heparinas de alto e baixo peso molecular apresentaram resultados positivos. Não houve nenhum teste de contato positivo no grupo controle, apesar de todos já terem sido expostos previamente a AINEs e a ATB- $\beta$ .

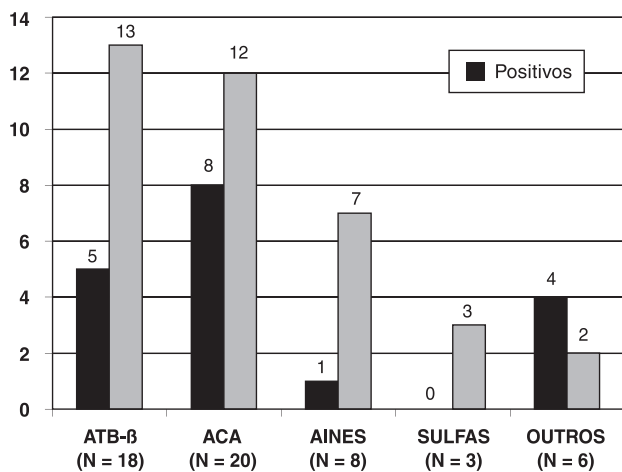
Apesar da baixa sensibilidade dos testes, a especificidade chegou a 100% e os valores preditivos foram altos, especialmente nas reações graves. Assim, o TCM mostrou-se método complementar importante para diagnóstico destas reações, uma vez que o teste de provocação, considerado como método padrão-ouro no diagnóstico das RHM, está contra-indicado.

**Tabela 3** - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos dos testes de contato com medicamentos de acordo com a gravidade das reações de hipersensibilidade não imediatas

Testes de contato	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
Reações graves*	53,0	100	100	90,9
Reações não graves**	28,5	100	100	76,2
Total	33,0	100	100	70,8

\* Síndrome de Stevens-Johnson, DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

\*\* Demais reações não-imediatas.



**Figura 3** - Positividade dos testes de contato com medicamentos\*

\* Anticonvulsivantes aromáticos (ACA), antibióticos β-lactâmicos (ATB-β), anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), sulfonamidas (sulfas) e outros medicamentos (Heparina, Enoxaparina, Prednisolona, Riluzol, Aminofilina e Losartana).

O teste intradérmico de leitura tardia, apesar de mais sensível que o TCM, apresenta menor número de medicamentos disponíveis para sua realização e menor segurança.

Primeau et al. sugerem que talvez existam características populacionais envolvidas nas reações e nos resultados destes testes<sup>20</sup>. A grande variabilidade genotípica da população brasileira poderia explicar o número de testes negativos.

Apesar do TCM ter sido relatado em alguns casos como desencadeante de RHM<sup>16</sup>, em nosso estudo, o teste se mostrou seguro, uma vez que nenhuma reação adversa foi notificada. A concentração das drogas utilizadas, veículo e local de aplicação dos testes foram os mesmos dos trabalhos anteriormente realizados e, desta forma, não existem diferenças técnicas na realização do procedimento.

Diferentemente do descrito<sup>16,18,19</sup>, o intervalo de tempo entre a reação e a realização dos testes pareceu não ser um dado que influenciou em nossos resultados, uma vez que 27,7% dos testes positivos ocorreu mesmo após 2 anos da reação (Figura 1). Estes resultados podem estar relacionados à natureza da reação e do tipo de medicamento testado.

O número de medicamentos utilizados de forma concomitante no momento da reação parece ser um fator que influenciou em nossos resultados. Verificamos que em pacientes utilizando três ou mais medicamentos simultaneamente, a positividade dos testes foi menor (Figura 2). O maior número de medicamentos em uso de forma concomitante talvez possibilite uma sobrecarga de vias de metabolismo e/ou de interação medicamentosa, responsáveis pela gênese das reações, ou mesmo, propicie o envolvimento de outro medicamento não testado.

Em conclusão, os TCM podem constituir métodos diagnósticos importantes nas RHNI, e auxiliar na orientação adequada dos pacientes uma vez que se mostraram seguros e apresentaram valores preditivos positivo e negativo altos, principalmente nas reações graves. O resultado variou também com o número de medicamentos em uso de forma concomitante durante a reação e do fármaco testado.

**Referências**

- Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:345-56.
- Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299-303.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999-1003.
- Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
- Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Non-immediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2):80-90.
- Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:265-8.

7. Barbaud A, Bene MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutané's dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. Bull Acad Natl Med 2000;184:47-63.
8. Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. J Dermatol 1990;17:235-9.
9. Romano A, Di Fonso M, Pietrantonio F, Pocobelli D, Giannarini L, Del Bono A, et al. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Contact Dermatitis 1993;28:190.
10. Duong T, Lee H, Assier H, Haddad C, Gouvello SL, Wolkenstein P, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse reactions: a study of 111 patients. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010;42(2):62-3.
11. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez P, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854-63.
12. Santiago F, Goncalo M, Vieira R. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). Contact Dermatitis 2010;62:47-53.
13. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29:517-35.
14. Cham MHP, Warshaw EM. Patch Testing for Evaluation Drug Reactions Due to Systemic Antibiotics. Dermatitis 2007;18(2):63-77.
15. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel MC. Drug Allergy, Editions de Condé, Paris, France. 2009.
16. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. Toxicology 2005;209:209-16.
17. Calvin JM and Maibach HI. Delay hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. Contact Dermatitis 1993;29:223-33.
18. Romano A, Viola M, Mondino C. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillin's by *in vivo* tests. Int Arch Allergy Immunol 2002;129:169-74.
19. Lamintantausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005;152:968-74.
20. Primeau M-N, Hamilton RG, et al. Negative patch tests and skin tests in patients with delayed cutaneous manifestation to penicillin. J Allergy Clin Immunol 2002;109(1):816.

Correspondência:  
Luciana Kase Tanno  
Rua Professor Arthur Ramos, 183 - cj. 21. - Jd. Europa  
CEP 01454-011 - São Paulo, SP  
E-mail: lucianatanno@terra.com.br