

Frequência de inadequação do estado nutricional em pacientes com deficiência de anticorpo

Frequency of inadequate nutritional status in patients with antibody deficiency

Michelle Cavalcante Caetano¹, Rosângela da Silva², Thaís Tobaruela Ortiz¹,
Elisângela Calheiro dos S. Valente³, Roseli Oselka S. Sarni⁴, Beatriz T. Costa Carvalho⁵

Resumo

Pacientes com imunodeficiência primária (IDP) que necessitam de reposição regular de imunoglobulinas podem cursar com distúrbios inflamatórios, endócrinos e com exacerbação do estresse oxidativo, resultando em alterações do estado nutricional (EN) e maior risco de desenvolvimento de outras doenças crônicas. Objetivou-se nesse estudo descrever o EN de pacientes com agamaglobulinemia congênita ligada ao X (XLA), imunodeficiência comum variável (ICV) e deficiência de anticorpo a antígenos polissacarídeos (DAAP). Foram avaliados pacientes em uso regular de imunoglobulina, atendidos na Universidade Federal de São Paulo em 2009. O diagnóstico de IDP seguiu os critérios do PAGID-ESID. Avaliou-se o estado nutricional através do índice de massa corporal (IMC) e índice de estatura por idade (E/I), adotando-se os pontos de corte propostos pela Sociedade Brasileira de Pediatria (crianças e adolescentes) e Organização Mundial da Saúde (adultos). Foram avaliados 52 pacientes, sendo 14 com XLA, 33 com ICV e 5 DAAP; 63,5% do sexo masculino e 61,5% (32/50) com menos de 20 anos. A mediana de idade foi de 14 anos (1,6 - 53). Nos adultos, observou-se 20% de desnutrição e 25% excesso de peso e nas crianças e adolescentes, 21,8%, 15,6% e 25% de desnutrição, excesso de peso e baixa estatura grave, respectivamente. Observou-se comprometimento pulmonar em 45% dos adultos e 34% entre crianças e adolescentes. O grupo estudado demonstrou alta frequência de inadequação do EN, ressaltando-se a desnutrição em adultos e desnutrição e baixa estatura em crianças e adolescentes. A desnutrição e a baixa estatura, crianças e adolescentes, apresentou relação com o comprometimento pulmonar.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):32-36 imunodeficiência primária, estado nutricional, deficiência de anticorpo, infusão de imunoglobulina, baixa estatura

Abstract

Patients with primary immunodeficiency (PID) receive immunoglobulin replacement therapy, and as with other chronic diseases, may present inflammatory and endocrine complications and exacerbation of oxidative stress leading to an altered nutritional status (NS) and to a greater risk of developing other chronic diseases. This study aimed to describe the NS in patients with congenital X-linked agammaglobulinemia (XLA), common variable immunodeficiency (CVID) and antibody deficiency to polysaccharide antigens (DAAP). We assessed patients with regular use of immunoglobulin, attended at Federal São Paulo University in 2009. These diseases were classified according to the PAGID-ESID criteria. Nutritional status was evaluated by body mass index and height for age. The values were expressed in z score and the cutoff points for diagnosis were adopted according to World Health Organization and Brazilian Society of Pediatrics. We evaluated 52 patients (63.5% male, median age= 14 years, age range= 1,6-53 years, 61.5% (32/50) with less than 20 years), 14 with XLA, 33 with CVID and 5 DAAP. In adults, there was 20% for malnutrition and 25% and overweight, and in children and adolescents, 21.8%, 15.6% and 25% of malnutrition, overweight and severe short stature, respectively. Pulmonary sequel was observed in 45% of adults and in 34% of children and adolescents. We observed a high frequency of inadequate nutritional status, especially malnutrition in adults and malnutrition and severe short stature in children and adolescents. Malnutrition and severe short stature, children and adolescents, was correlated with the sequel pulmonary.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):32-36 primary immunodeficiency, nutritional status, antibody deficiency, intravenous immunoglobulin, failure to thrive

1. Nutricionista, e mestranda em Pediatria, Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP/EPM
2. Nutricionista. Especialista em Saúde e Nutrição Infantil, Mestre em Ciências da Saúde e Doutoranda em Pediatria, Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP/EPM. Professora da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alfenas/UNIFAL-MG
3. Médica pediatra, especialista em Alergia e Imunologia e mestranda em Pediatria, Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP/EPM
4. Médica pediatra, especialista em nutriologia e Doutora em medicina pela Unifesp e médica assistente da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Professora da Faculdade de Medicina do ABC
5. Médica pediatra, especialista em Alergia e Imunologia. Professora adjunta e responsável pelo Setor de Imunologia Clínica da disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Departamento de Pediatria – Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/EPM

Artigo submetido em 28.02.2010, aceito em 25.05.2010.

Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) caracterizam-se por defeitos qualitativos e/ou quantitativos, geneticamente determinados, em um ou mais sistemas responsáveis pela proteção do organismo. A prevalência estimada das IDP é de 1:10.000, excluindo-se a deficiência de IgA (Imunoglobulina A)¹.

Já foram descritos mais de 160 diferentes tipos de IDP, que variam de acordo com o setor do sistema imune acometido e com a gravidade do quadro clínico².

As IDP's são classificadas em 8 categorias fenotípicas e genotípicas, segundo os critérios da União Internacional da Sociedade de Imunodeficiência (IUIS) da Organização Mundial da Saúde: I. Imunodeficiências combinadas das células T e B, II. Deficiência Predominante de anticorpos, III Imunodeficiências de síndrome bem definidas, IV. Doenças de imunodesregulação, V. Defeitos congênitos de fagócitos em número, função ou ambos, VI. Defeitos da imunidade inata, VII. Doenças auto-inflamatórias e VIII. Deficiências do Complemento².

Em algumas IDP's que cursam com a diminuição dos níveis séricos de anticorpos, o tratamento recomendado é a infusão de imunoglobulina humana para reposição de Imunoglobulina G (IgG). Este tratamento foi um grande salto na melhoria de qualidade de vida destes pacientes com prevenção de doenças infecciosas de repetição, principalmente as do trato respiratório^{3, 4}.

Além da reposição de anticorpos, o tratamento deve abranger o paciente como um todo o que certamente inclui a avaliação do estado nutricional (EN) que faz parte do exame clínico e é essencial para o diagnóstico e medidas de terapia nutricional. A importância do comprometimento do EN, qualidade de vida e prognóstico em imunodeficiências secundárias (AIDS) tem sido amplamente discutida na literatura, no entanto, em IDP ainda há escassez de estudos⁵.

As IDPs, à semelhança de outras doenças crônicas, podem cursar com distúrbios inflamatórios, endócrinos e com a exacerbação do estresse oxidativo que resultam, entre outras complicações, em alterações na composição corporal de crianças e adolescentes, levando à: retardo do crescimento, prejuízo na função de órgãos, sistemas e aparelhos e, futuramente a um maior risco de desenvolvimento de outras doenças crônicas⁶⁻⁸.

A correlação entre IMC e mortalidade tem sido evidenciada em diversos estudos e valores extremos de IMC, muito baixo ou muito elevado, guardam forte associação com desfechos desfavoráveis⁹.

O presente estudo teve como objetivo descrever o estado nutricional de indivíduos com XLA, ICV e DAAP por meio da avaliação antropométrica.

Método

Por meio de um estudo transversal foram avaliados todos os pacientes com deficiência de anticorpo que faziam acompanhamento regular e recebiam reposição de imunoglobulina no serviço de Imunologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM), no ano de 2009. Foram excluídos os pacientes cujo acompanhamento era esporádico.

O diagnóstico de XLA, ICV e DAAP seguiu os critérios do PAGID-ESID (www.esid.org).

Os dados antropométricos (peso e estatura) para os pacientes maiores de 2 anos de idade foram aferidos utilizando-se uma balança antropométrica de marca Filizolla®, de 150 kg e com precisão de 0,1 kg, e um estadiômetro acoplado à balança, com precisão de 0,1 cm, e para os menores de 2 anos utilizou-se balança digital infantil da marca

Filizolla Baby®, com carga máxima de 15 kg e precisão de 5g e estadiômetro horizontal de madeira com subdivisão em milímetro. Todas as medidas foram aferidas por nutricionista seguindo as recomendações do Ministério da Saúde¹⁰. Os dados demográficos e clínicos foram extraídos do prontuário médico.

Os índices antropométricos utilizados para classificação do estado nutricional foram IMC e E/I (índice de estatura por idade).

Para cálculo dos índices IMC e E/I, para crianças e adolescentes, utilizou-se o programa WHO Anthro Plus, que considera os referenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2006 e 2007¹¹. Os valores foram expressos na forma de escore z e classificados de acordo com o proposto pela Sociedade Brasileira de Pediatria¹².

Para os adultos utilizou-se o IMC, adotando-se os pontos de corte para classificação do estado nutricional, propostos pela Organização Mundial da Saúde¹³.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNIFESP/EPM.

Resultados

Foram avaliados 52 pacientes, sendo 14 (26,9%) com XLA, 33 (63,4%) ICV e 5 (9,6%) com DAAP; 63,5% (33/52) eram do sexo masculino e 61,5% (32/50) tinham menos de 20 anos de idade. A mediana de idade do grupo foi de 14 anos (1,6-53). Para XLA, ICV e DAAP a mediana de idade foi de 12,5 (1,6-28), 17 (2-53) e 15 anos (12-15), respectivamente.

Avaliação do EN em adultos:

Dos 20 pacientes adultos avaliados, 4 tinham diagnóstico de XLA e 16 de ICV. O comprometimento do estado nutricional foi observado em 45% dos indivíduos (75% para os XLA e 37,5% para os ICV), sendo 20% de desnutrição e 25% excesso de peso.

Verificou-se excesso de peso em 75% dos XLA e 12,25% dos ICV, sendo que esse excesso de peso era obesidade (IMC >30) em todos os pacientes com XLA e em 6,25% dos ICV. A desnutrição foi observada em 25% dos pacientes com ICV.

No grupo dos adultos observou-se que 45% (9/20) dos pacientes apresentavam algum grau de comprometimento pulmonar: 7 tinham bronquiectasias e 2 tinham bronquiólite obliterante.

Entre os adultos que apresentaram comprometimento pulmonar, 33,3% (3/9) apresentaram desnutrição, ou seja, 15% (3/20) possuíam comprometimento pulmonar e nutricional, porém não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Avaliação do EN em menores de 19 anos:

O total de inadequação do estado nutricional, segundo IMC, para crianças e adolescentes foi de 37,5% (12/32). Por doença, esse percentual foi de 30% (3/10), 29,4% (5/17) e 80% (4/5) para os pacientes com XLA, ICV e DAAP, respectivamente.

Diferentemente dos adultos, observamos para crianças e adolescentes 15,6% (5/32) de excesso de peso, sendo 11,7% (2/17) com ICV, 40% (2/5) de DAAP e 10% (1/10) com XLA. Já o percentual de desnutrição foi de 21,8% (7/32), sendo 17,6% (3/17) com ICV, 20% (2/10) com XLA e 40% (2/5) com DAAP (%).

A distribuição das crianças e adolescentes avaliadas, de acordo com o IMC (escore z), comparativamente ao referencial proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS 2006 e 2007), revela maior frequência de distúrbios nutricionais (extremos) em relação à população saudável (Figura 1).

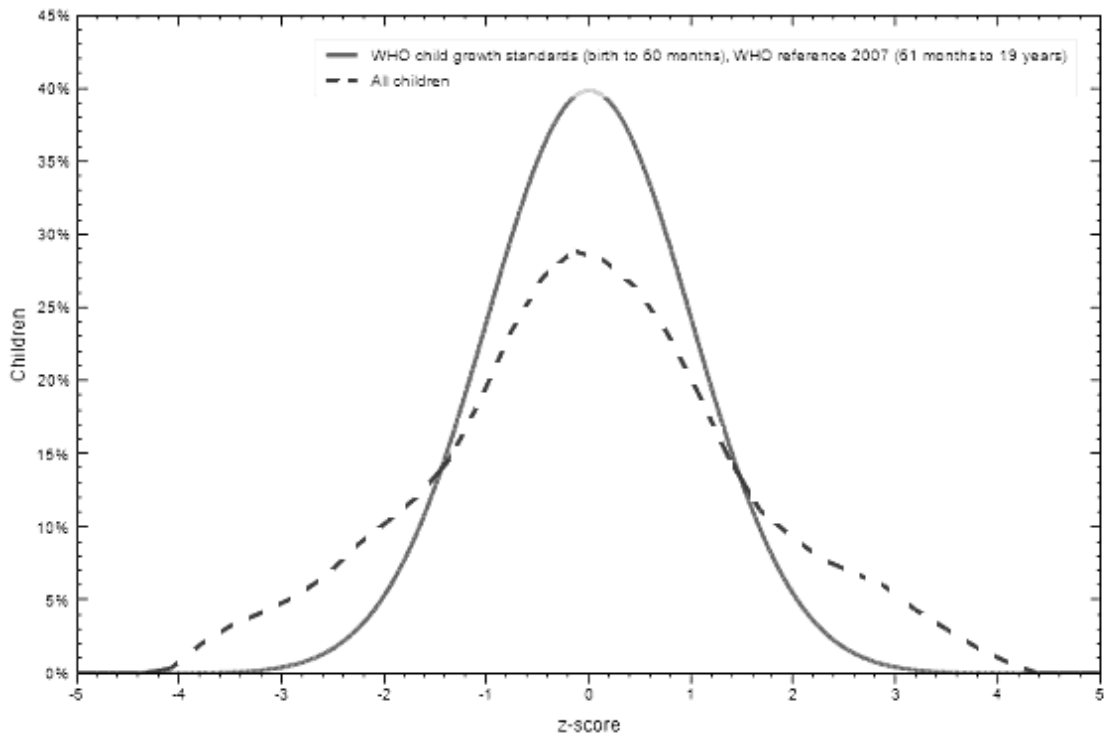


Figura 1 - Distribuição do índice de massa corporal (escore z) das crianças e adolescentes com IDP (linha tracejada) comparativamente ao referencial da Organização Mundial da Saúde (OMS 2006 e 2007) (linha cheia)

A porcentagem de baixa estatura, considerando-se o índice E/I, foi de 25% (8/32), sendo que todas se situaram abaixo de 3 desvios-padrão. Para crianças e adolescentes, separadas de acordo com o tipo de deficiência de anticorpo, a frequência de baixa estatura foi de 20% (2/10), 23,5% (4/17) e 40% (2/5) para XLA, ICV e DAAP, respectivamente.

A distribuição das crianças e adolescentes avaliadas, de acordo com o E/I (escore z), comparativamente ao referencial proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS 2006 e 2007), revela maior frequência de baixa estatura (extremo esquerdo) em relação à população saudável (Figura 2).

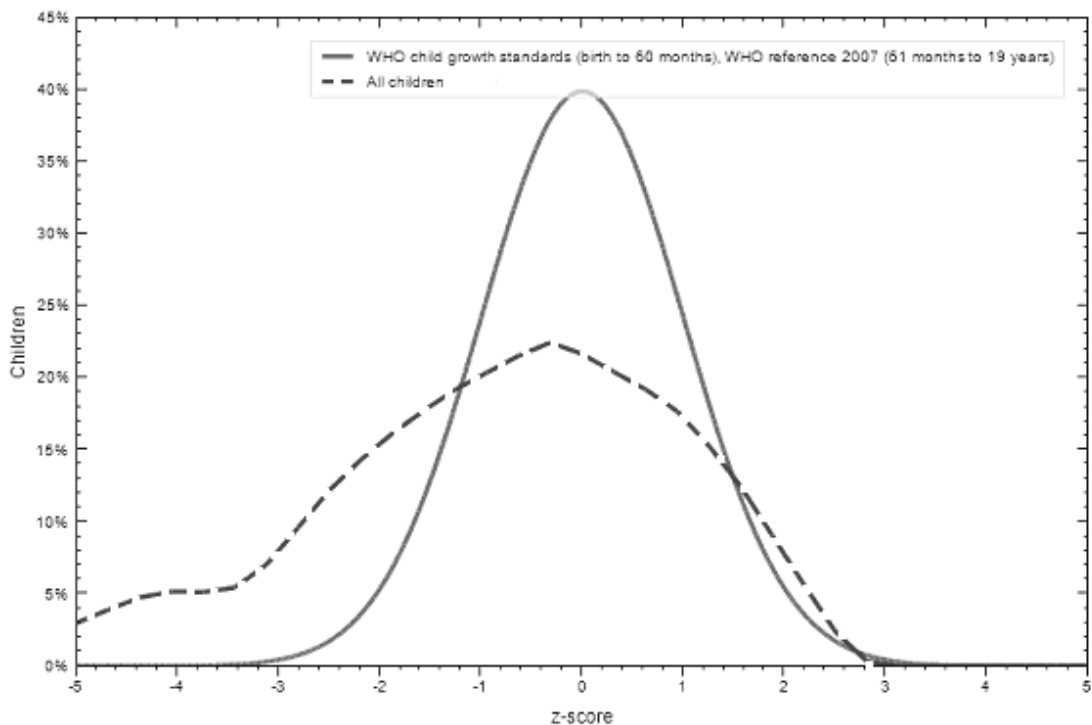


Figura 2 - Distribuição do índice estatura para a idade (escore z) das crianças e adolescentes com IDP (linha tracejada) comparativamente ao referencial da Organização Mundial da Saúde (OMS 2006 e 2007) (linha cheia)

Em relação à seqüela pulmonar, 34% (11/32) apresentavam algum grau de comprometimento pulmonar: 2 tinham apenas 1 pulmão, 8 tinham bronquiectasias localizadas sem repercussão na prova de função pulmonar e 1 tinha bronquiolite.

Entre as crianças e adolescentes que apresentaram comprometimento pulmonar, 81,8% (9/11) apresentaram inadequação do estado nutricional, 4 baixa estatura e 5 desnutrição, sendo que dessas 3 apresentaram baixa estatura e desnutrição, ou seja, 28% (9/32) possuíam comprometimento pulmonar e nutricional ($p < 0,001$).

Discussão

A característica mais marcante dos pacientes com IDP é a susceptibilidade a infecção de repetição sendo o trato respiratório o setor mais acometido. Cerca de 80% dos pacientes com imunodeficiência comum variável já tiveram pelo menos uma pneumonia, e muitos deles apresentaram múltiplos episódios antes do diagnóstico¹⁴. As infecções respiratórias também são as predominantes nos pacientes com XLA independente do meio ambiente onde vivem¹⁵⁻¹⁷.

Entre os pacientes do presente estudo, foi observado 34% e 45% de algum grau de comprometimento pulmonar no grupo de crianças e adolescente e no grupo de adultos, respectivamente.

Para o tratamento destes pacientes é recomendado o uso de imunoglobulina intravenosa (IVIG) regularmente de forma a repor anticorpos de forma passiva uma vez que não são produzidos de forma adequada pelo organismo. Com este tratamento, observa-se uma drástica redução das infecções graves com melhora da qualidade de vida dos pacientes¹⁸. A maioria dos pacientes analisados já se encontravam em tratamento IVIG há pelo menos 6 meses (média de 5 anos).

As Deficiências de anticorpos assim como todas as doenças crônicas levam a uma alteração do metabolismo seja por infecção, redução de ingestão sendo necessária uma vigilância nutricional dos pacientes por elas acometidos.

O presente estudo revelou que pacientes com Deficiência de Anticorpos em uso de IVIG apresentam alta frequência de inadequação do EN. Apesar do IMC conter limitações intrínsecas, por não analisar as variações na composição da massa corporal, estudos demonstraram ser um método útil para classificar o estado nutricional, uma vez que valores extremos mostram boa correlação com os demais métodos de avaliação da composição corporal¹⁹.

A comparação dos resultados com os da literatura foi difícil tendo em vista que há, até o presente momento, apenas um estudo avaliando o estado nutricional de indivíduos adultos com ICV²⁰. Entretanto, estudos de revisão publicados recentemente enfatizam a importância dessa avaliação visando o diagnóstico e planejamento de intervenções nutricionais²¹.

Muscaritoli M *et al.*²⁰ estudando indivíduos (17 a 75 anos) com ICV observaram prevalência de desnutrição, área gorda e magra do braço comprometidas em 28%, 53% e 44% dos indivíduos avaliados. O comprometimento nutricional foi mais frequente nos indivíduos com baixa contagem de células CD4+ e níveis indetectáveis de IgA. Em nosso estudo, verificamos 25% e 17,6% de desnutrição em adultos e crianças com ICV, respectivamente. Algumas hipóteses podem explicar essa discrepância: o número de pacientes avaliados, idade de diagnóstico e retardo deste, bem como doença pulmonar crônica. A média de anos de retardo de diagnóstico nos nossos pacientes é de cerca de 7anos para ICV e 4 anos para XLA. Esse retardo é calculado pelo tempo que iniciou quadros de infecção até o momento do diagnóstico. Isto poderia, em parte, justificar a

baixa estatura em alguns pacientes. Outro dado importante é que dois dos pacientes com DAAP foram submetidos à pneumectomia na infância e um deles é dependente de oxigênio o que sem dúvida compromete o crescimento, sendo que um deles apresentou déficit de estatura grave.

Diversos mecanismos envolvidos no comprometimento nutricional de pacientes com imunodeficiência adquirida (AIDS) podem estar presentes nas IDP como infecções recorrentes, sequelas pulmonares e consequentes períodos de demanda nutricional aumentados, baixa ingestão alimentar ou ainda síndrome de má-absorção intestinal⁵.

Os dois inquéritos populacionais mais recentes, no Brasil, analisando dados antropométricos são a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS, 2006)²² envolvendo crianças de zero a 5 anos, e a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2002/2003) com crianças, adolescentes e adultos²³. A PNDS mostra que houve redução, entre 1996 e 2006, de mais de 50% na prevalência de desnutrição. O déficit de peso por altura e de altura por idade foi de 2% e 7%, respectivamente. O excesso de peso foi observado em 6,6% das crianças. A frequência de desnutrição observada no nosso estudo foi mais elevada que a verificada na PNDS, entretanto, chamou atenção o elevado percentual de baixa estatura, 2,5 vezes superior ao observado na população em geral.

Segundo a POF 2002 – 2003, cerca de 40% dos indivíduos adultos do Brasil apresentam excesso de peso, com IMC igual ou acima de 25 kg/m², sendo 41,1% nos homens e 40,0% para mulheres. Os indivíduos adultos com IDPs demonstraram menor frequência de excesso de peso (25%) comparativamente à população em geral^{23, 24}.

O comprometimento do estado nutricional leva a repercussões no sistema imunológico, quer na desnutrição²⁵ ou na obesidade²⁶ o que poderia comprometer ainda mais o sistema imune. A avaliação sequencial do estado nutricional identificando precocemente os desvios em indivíduos com IDP permitiria intervenções adequadas com resultados positivos na qualidade de vida e na morbidade.

Conclusão

Os pacientes com Deficiência de Anticorpo em uso de IGIV demonstraram alta frequência de inadequação do EN, ressaltando-se o comprometimento estatural e a inadequação do peso, tanto a falta quanto o excesso. A desnutrição e baixa estatura observada nas crianças e adolescentes avaliados apresentou relação com o comprometimento pulmonar. A intervenção nutricional, por meio da educação, orientação alimentar e suporte nutricional, nesta população, é importante visando a prevenção e/ou tratamento de doenças infecciosas e crônicas associadas.

Referências

1. Guzman D, Veit D, Knerr V, Kindler G, Gathmann B, Eades-Perner AM, *et al.* The ESID Online Database network. *Bioinformatics* 2007; 23:654-655.
2. Rundles C, Etzioni A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, *et al.* Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161-78.
3. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:581-91.
4. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 413-37.
5. Battistini TR, Sarni ROS, Souza FIS, Pitta TS, Fernandes AP, Hix S, *et al.* Lipodystrophy, lipid profile changes, and low serum retinol and carotenoid levels in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.).
6. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr, Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 444-7.

7. Tellado JM, Garcia-Sabrido JL, Hanley JA, Shizgal HM, Christou NV. Predicting mortality based on body composition analysis. *Ann Surg* 1989;209: p. 81-7.
8. Kotler DP. Malnutrition in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1989; 3(Suppl 1):S175-80.
9. Freedman DM. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30:822-9.
10. SISVAN, SISVAN - Vigilância alimentar e nutricional: Orientações para coleta, processamento, análise de dados e informações em serviços de saúde. . 2004, Ministério da Saúde: Brasília.
11. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85:660-667.
12. Avaliação nutricional da criança e do adolescente–Manual de Orientação. Dept. Nutrologia, Editor. 2009, Sociedade Brasileira de Pediatria.
13. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. 1995, World Health Organization: Genebra.
14. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:1-8.
15. Wang Y, Kanegane H, Wang X, Han X, Zhang Q, Zhao S, *et al.* Mutation of the BTK gene and clinical feature of X-linked agammaglobulinemia in mainland China. *J Clin Immunol* 2009; 29:352-6.
16. Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, *et al.* Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141:408-14.
17. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, *et al.* X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:193-202.
18. Quartier P, Debré M, De Blic J, Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, *et al.* Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999;134:589-96.
19. Farias JJC, Konrad LM, Rabacow FM, Grup S, Araújo VC. Sensibilidade e especificidade de critérios de classificação do índice de massa corporal em adolescentes. *Rev. Saúde Pública;* 2009;43:53-59.
20. Muscaritoli M, Fanfarillo F, Luzi G, Sirianni MC, Iebba F, Lavinio A, *et al.* Impaired nutritional status in common variable immunodeficiency patients correlates with reduced levels of serum IgA and of circulating CD4+ T lymphocytes. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31:544-9.
21. Pereira AC, Kokron CM, Romagnolo BMS, Yagi CSA, Saldiva PHN, Lorenzi FG, *et al.* Analysis of the sputum and inflammatory alterations of the airways in patients with common variable immunodeficiency and bronchiectasis. *Clinics* 2009; 64: 1155-1160.
22. MS, PNDS 2006: pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher. Tecnologia, Editor. 2008: Brasília. p. 246 p. tb.
23. IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e de estado nutricional no Brasil – Relatório Final. 2004: Rio de Janeiro.
24. Chandra RK, Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58:681-3.
25. Gil A, María Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr.* 2007; 98:S121-6.

Correspondência:

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Profa Adjunto da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia

Depto Pediatria - UNIFESP-EPM

Fone: OXX-11-5084.0285

Fax: OXX-11-5579.1590

e-mail: beacarvalho@terra.com.br

beatrizt.dped@epm.br

site: www.imunopediatria.org.br