

## TRIAGEM URINÁRIA PARA ERROS INATOS DO METABOLISMO EM CRIANÇAS COM ATRASO NO DESENVOLVIMENTO<sup>1</sup>

URINARY SCREENING FOR INBORN ERRORS OF METABOLISM AMONG CHILDREN WITH DELAYED DEVELOPMENT

Christina Neves de SOUZA<sup>2</sup>, Ana Maria MARTINS<sup>3</sup>, Vânia D'ALMEIDA<sup>4</sup> e Luiz Carlos Santana da SILVA<sup>5</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** verificar a frequência de positivos na triagem urinária para erros inatos do metabolismo, em crianças com atraso no desenvolvimento e correlacionar aspectos clínicos da população estudada com os resultados da triagem. **Método:** estudo transversal, descritivo, realizado no Programa de Estimulação Precoce da Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescente do Estado do Pará, em 197 crianças com atraso no desenvolvimento, através da realização de testes qualitativos de urina. **Resultados:** cerca de 52,8% dos pacientes apresentaram resultados positivos para, pelo menos, um teste. As crianças oriundas de outros municípios do Estado do Pará detiveram maior proporção de positivos, com  $p=0,003^*$ . Dentre as manifestações clínicas investigadas, as convulsões e os problemas de alimentação destacaram-se pela frequência. **Conclusões:** os resultados encontrados mostram a relevância da pesquisa de erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. A triagem urinária ainda é um recurso laboratorial importante a ser utilizado, na investigação inicial de erros inatos.

**DESCRITORES:** Erros inatos do metabolismo, triagem urinária, atraso no desenvolvimento.

### INTRODUÇÃO

A primeira descrição dos erros inatos do metabolismo (EIM) ocorreu há um século, tempo em que a ciência básica e a tecnologia obtiveram grandes progressos contribuindo para um maior conhecimento sobre a patogênese das doenças metabólicas hereditárias (DMH) e, conseqüentemente, para o diagnóstico, manejo, tratamento e aconselhamento genético dessas doenças.<sup>7,2</sup>

Os EIM compõem um vasto grupo de distúrbios genéticos ocasionados por deficiências enzimáticas específicas ou decorrentes de falhas no transporte de proteínas, que podem levar ao acúmulo de substâncias, normalmente, presentes em pequena quantidade, a deficiência de produtos intermediários críticos, a deficiência

de produtos finais específicos ou ainda o excesso prejudicial de vias metabólicas acessórias.<sup>14</sup>

A detecção dos EIM é realizada, em parte, por programas de triagem neonatal, mas a grande maioria depende, essencialmente, da suspeita clínica, visto que, os sintomas, geralmente, não são específicos. Cerca de 30% dos erros inatos do metabolismo cursam com anormalidades neurológicas.<sup>26, 5,6,16</sup>

A triagem urinária para erros inatos do metabolismo (TEIM) tem se mostrado válida, ainda neste tipo de investigação, pois é simples de realizar, possui baixo custo, com uma sensibilidade em torno de 67,4% e eficiência de 80,4%. A TEIM abrange alguns testes qualitativos na urina, úteis para detectar um grande número de alterações no

Recebido em 16.11.2006 - Aprovado em 18.04.2007

<sup>1</sup> Trabalho realizado a partir da dissertação de Mestrado em Pediatria, UNIFESP/EPM, aprovada em agosto de 2002.

<sup>2</sup> Professora Assistente II do Departamento Materno-Infantil II/CCS/UFPA.

<sup>3</sup> Professora Adjunto da Universidade Federal de São Paulo. Coordenadora Clínica do Centro de Referência de Erros Inatos do Metabolismo/UNIFESP.

<sup>4</sup> Professora Adjunto da Universidade Federal de São Paulo. Coordenadora do Laboratório do Centro de Referência de Erros natos do Metabolismo/UNIFESP.

<sup>5</sup> Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia/CCB/UFPA. Chefe do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo/CCB/FPA.

metabolismo dos aminoácidos, dos carboidratos, dos ácidos orgânicos, dos glicosaminoglicanos e das porfirinas.<sup>22,10,8</sup>

## OBJETIVO

- Verificar a frequência de positivos na triagem urinária para EIM, em crianças com atraso no desenvolvimento, matriculadas no Programa de Estimulação Precoce da Unidade de Referência Materno Infantil e Adolescente (URE-MIA)/ SESP.A.

- Correlacionar aspectos clínicos da população estudada com os resultados da triagem para EIM.

## MÉTODO

O estudo transversal descritivo realizado no Programa de Estimulação Precoce da URE-MIA/ Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Pará (SESPA), que atende crianças até 7 anos com atraso no desenvolvimento.

A casuística estudada foi de 197 crianças, com idade compreendida entre 01 a 83 meses, atendidas no Programa de Estimulação Precoce, período de 27 de novembro de 2000 a 9 de novembro de 2001.

Excluídas do estudo: duas crianças que eram atendidas, porém, não matriculadas no Programa de Estimulação Precoce; cinco casos de atraso no desenvolvimento, associados ao aspecto facial típico e outros dismorfismos que caracterizavam doença genética

não metabólica, classicamente, conhecida (4 de Síndrome de Down e 1 de Cri-du-chat) e três casos de doenças diagnosticadas pelo teste do pezinho (2 de hipotireoidismo congênito e 1 de fenilcetonúria) já em tratamento.

Atendidos os critérios éticos da pesquisa em seres humanos, foram utilizados termos de consentimento livre e esclarecido para todos os casos, previamente, à realização de entrevista. As informações obtidas foram complementadas com consulta de prontuário..

A Triagem Urinária para Erros Inatos do Metabolismo foi realizada no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Departamento de Fisiologia (Centro de Ciências Biológicas - Universidade Federal do Pará). Os testes realizados abrangeram 11 provas de análise bioquímica do tipo qualitativa na urina, de acordo com os clássicos trabalhos de Buist (1968) e Thomas, Howell (1973), que seriam Reação de Benedict, reação do Brometo de Cetil-trimedil-amônio (BCTMA), reação da Dinitrofenilhidrazina, teste do Cloreto Férrico, reação do Nitrosonaftol, reação do Millon, reação de Erlich, reação da Paranitroanilina, reação do Cianeto-nitroprussiato, teste do Nitroprussiato de Prata e reação do Azul de Toluidina.<sup>4,27</sup> Os dados coletados através do formulário de pesquisa e os resultados dos testes de triagem para erros inatos do metabolismo foram organizados em planilha, do programa Microsoft Excel, versão 2000. A análise dos resultados foi realizada com a aplicação do teste do Qui-quadrado, fixando-se em 0,05, o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

## Manifestações Clínicas

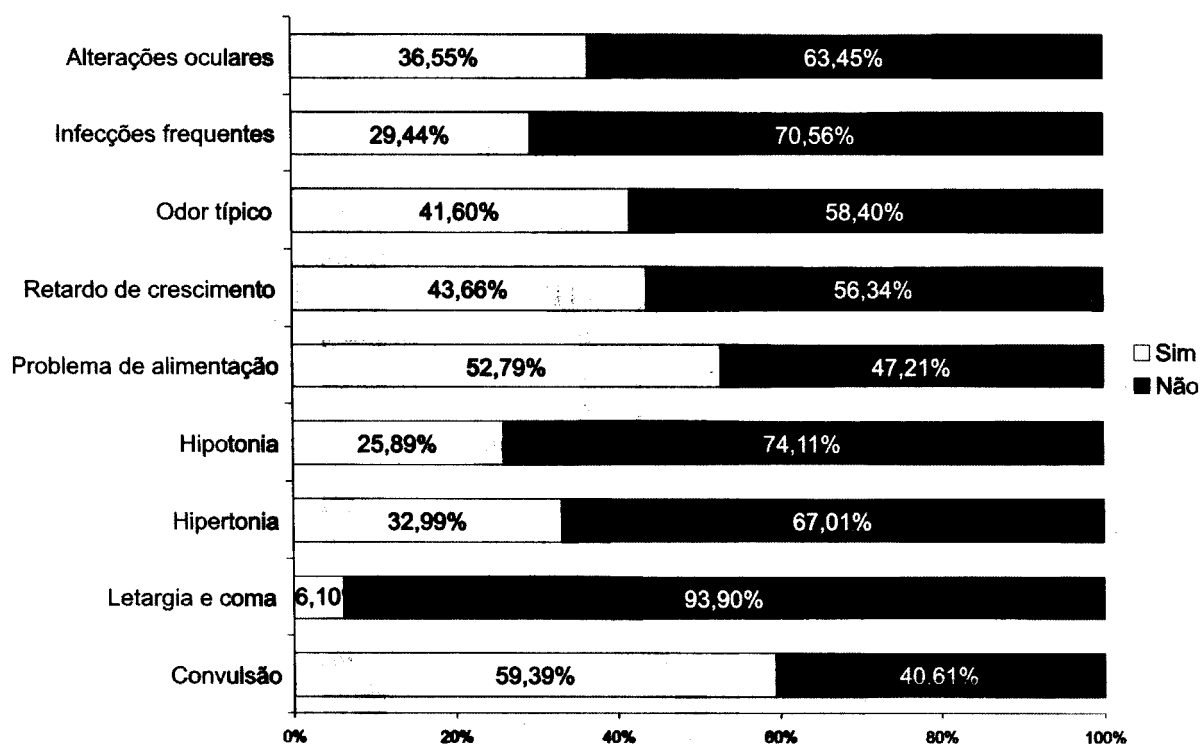


Gráfico 1. Manifestações clínicas de Erros Inatos do metabolismo EIM

Os resultados significantes foram caracterizados com um asterístico (\*)

## RESULTADOS

Os resultados obtidos demonstraram que 52,8% (104/197) apresentaram resultados positivos para pelo menos um teste; 32% foram negativos e 15,2% foram considerados duvidosos.

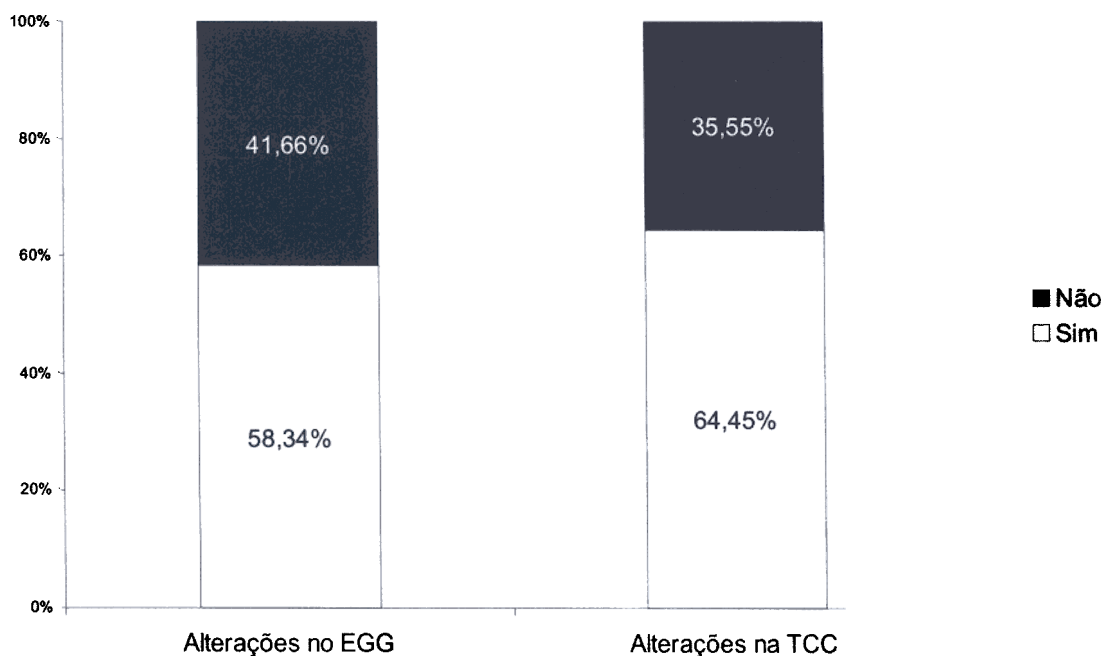
Na distribuição das crianças estudadas de acordo com a procedência e a triagem para EIM, destaca-se que 53,8% eram de outros municípios do Estado do Pará.

Houve diferença, estatisticamente, significante com  $p=0,003^*$  na correlação das duas variáveis (procedência e TEIM).

A consangüinidade dos pais foi observada em 7,6%. Quanto à ocorrência de abortos, natimortos e óbitos em irmãos corresponderam a 14%, 6,1% e 8,7% respectivamente.

A análise das manifestações clínicas mais frequentes em indivíduos com suspeita de um erro inato do metabolismo mostrou que 59% apresentavam convulsões e 52% tinham problemas de alimentação, o que pode ser observado no gráfico 1.

### Exames Complementares



Os EEG e as tomografias do crânio realizadas apresentaram alterações em crianças positivas para TEIM em 31% e 32,6%, respectivamente, como ilustrado no gráfico 2.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos pela triagem urinária para EIM são compatíveis com a literatura, visto que a frequência de crianças positivas (52,8%) é intermediária aos 40% encontrados por Martins *et al* (1999) e os 63,4% relatados por Oliveira *et al* (2001).<sup>18,20</sup>

A proporção de positivos na triagem para EIM foi maior entre as crianças procedentes de outros municípios do estado do Pará, com Qui-quadrado=11,18 e

$p=0,003^*$ . Esses resultados devem ser mais bem estudados, pois se trata apenas de casos suspeitos de EIM. Estudos de genética de populações têm sido realizados em nossa região, sendo interessante informar alguns aspectos da pesquisa de Guerreiro, Chautard-Freire-Maia (1988) que realizaram estudos demográficos e genéticos em u'a amostra constituída por 1.002 indivíduos da população de Belém, onde estimaram o grau de mistura racial, pelo método de Ottensooser e encontraram o componente branco de 53%, negro de 23% e índio de 24%. E o índice de exogamia estimado entre os pais dos indivíduos estudados foi de 8,9, cerca de três vezes menor que o de Manaus (23,9), outra capital da Amazônia, mostrando uma menor mobilidade. E algo interessante a se destacar nesta pesquisa é que no Pará não ocorre o

mesmo que em outros estados da região norte, onde os imigrantes nordestinos tendem a ficar nas capitais. Fato este atribuído ao grau de prosperidade do Estado do Pará, onde existem zonas adicionais com boas perspectivas econômicas. Isto conduz a interpretações como: um menor componente de brancos na população de Belém em relação a outros municípios do Pará, que teriam aumentado este componente de brancos pelo processo migratório de nordestinos. Bickel (1987) afirmou que fatores étnicos parecem contribuir para a variação da incidência das DMH. O que se constata pelas diferenças entre as frequências encontradas nos trabalhos realizados na Europa e Ásia.<sup>12,3</sup>

A realização do diagnóstico clínico de EIM é difícil, pois na maioria dos casos os sinais e sintomas não são específicos.<sup>28</sup> O que corrobora com a necessidade de se buscar outros dados clínicos que possam reforçar a suspeita clínica. A consangüinidade é um dado importante na história familiar, visto que ela aumenta o risco para os EIM, em função da herança autossômica recessiva em sua maioria.<sup>10,9,16,14</sup> A proporção de consangüinidade na população estudada foi de 7,6%, dados estes similares aos encontrados por Simoni *et al* (1998) de 6,6%, e inferiores aos resultados de Martins *et al* (1999) de 24%. Esse maior contingente de consangüíneos na casuística de Martins *et al*, pode ser justificada por esta ser originária de um serviço de referência para EIM, em que em apenas 12% dos casos, foi afastada doença metabólica hereditária.<sup>25,18</sup>

A ocorrência de óbito em irmãos foi 8,7% e na correlação dessa variável com resultado da triagem para EIM, a proporção entre positivos e negativos foi de 4:1, o que sugere que a pesquisa da história familiar é importante. Deve-se sempre verificar a existência de casos semelhantes entre os familiares, em especial irmãos com nosologias mal definidas ou óbitos de causa duvidosa ou desconhecida.<sup>11,19,9,14</sup>

A ocorrência de convulsões encontrada foi de 59,4%. Jardim (1993) destacou as convulsões como um dos fenótipos mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 24% dos EIM. Martins *et al* (1999) relataram frequência similar de 20%.<sup>13,18</sup>

A frequência de convulsão foi encontrada em percentuais inferiores (9,8%) por Silva *et al* (2002) na investigação dos principais motivos de encaminhamento para o LEIM da Universidade Federal do Pará, em 650 pacientes de alto risco para EIM e também por Oliveira *et al* (2001) em estudo com 101 recém-nascidos internados na Unidade Neonatal do Hospital São Paulo, cujo percentual foi de 13,9%.<sup>24,20</sup> Já Lehnert, Niederhoff (1984), Pereira *et al* (1997), Simoni *et al* (1998), Wajner *et al* (2001), inseriram as convulsões entre alterações

neurológicas, e as relataram em seus estudos com percentuais variáveis entre 50 a 89,2% nos pacientes suspeitos de EIM.<sup>15,21,25,29</sup>

A ocorrência de letargia e coma foram referidas como manifestações clínicas de acidemias orgânicas, defeitos do ciclo da uréia e determinados distúrbios do metabolismo dos aminoácidos por Burton (1998). Na amostra estudada se observou que a frequência de crianças que tiveram letargia e/ou coma foi de 6,1%, sendo que 4,6%, também, se mostraram positivas para a TEIM, ou seja, 4 vezes maior que a proporção de negativos, neste grupo. Um percentual inferior foi encontrado por Oliveira *et al* (2001) em recém-nascidos internados em UTI neonatal do Hospital São Paulo, de 2,9% com coma e 0,9% com letargia, como eventos que motivaram o encaminhamento para a realização da triagem para EIM.<sup>5,20</sup>

Burton (1998) destaca ainda como alterações sugestivas de encefalopatia metabólica aguda, o tônus muscular diminuído ou aumentado. Neste estudo foram encontradas 33% de crianças com hipertonia e uma menor frequência de hipotonia, 25,9%, ou seja, mais da metade da população estudada (58,9%) apresentou alteração do tônus. Todavia, não ocorreram diferenças significativas entre as proporções de positivos e negativos para EIM, em relação as variáveis hipotonia e hipertonia.<sup>5</sup>

Os problemas de alimentação, como dificuldade de sucção e recusa alimentar, foram citados por Lehnert, Niederhoff (1984), Waber (1990) e Burton (1998), como informações clínicas possíveis de serem encontradas em pacientes com EIM. Neste estudo a proporção de crianças com problemas de alimentação foi de 53%.<sup>15,28,5</sup>

O retardo de crescimento foi encontrado em 43,6%, sendo que na correlação desta variável com o resultado da TEIM, 25% eram positivos. Essa manifestação clínica foi relatada por Waber (1990) e Martins *et al* (1999).<sup>28,18</sup>

A alteração do odor da urina e/ou suor é uma das manifestações clínicas destacadas por Wilcox (1995) e Araújo (2004) foi referida em 41,6% dos casos avaliados, sendo que 21,8% das crianças também apresentaram TEIM positiva.<sup>30,1</sup>

A proporção de crianças positivas para a TEIM e com relato de infecções frequentes foi de 15,2%, quase duas vezes a proporção de negativos. Entretanto, proporção muito similar foi encontrada nos que não apresentaram a alteração, não se conseguindo estabelecer uma maior associação entre esta variável com a positividade para as provas de triagem para EIM.

As alterações oculares foram encontradas em 36,55% das crianças, sendo que 19,79%, também, apresentaram TEIM positiva. Araújo (2004) e Wilcox (1995) relataram que as alterações oculares, como catarata, retinopatia, luxação de cristalino, opacificação

de córnea e glaucoma, podem ser encontradas nas DMH. E nesta população suspeita de erros inatos foi possível estabelecer uma relação entre alterações oculares e a positividade para a TEIM.<sup>1,30</sup>

Na avaliação dos exames complementares das 197 crianças estudadas, observá-se que 58,3% apresentaram alterações eletroencefalográficas. Nos que apresentaram estas alterações, a proporção de positivos em relação aos negativos foi maior (2,1:1). Este dado parece ser de importância no grupo de crianças com atraso no desenvolvimento em relação aos EIM, juntamente com as manifestações clínicas sugestivas e o resultado da triagem urinária.

As alterações tomográficas ocorreram em 64,5% dos casos. Na correlação desta variável com o resultado da triagem para EIM, foram encontrados 32,6% de positivos, neste grupo. A proporção de positivos em relação aos negativos foi maior em ambos os grupos (com ou sem alterações tomográficas), sendo que no grupo que não apresentou alterações, a proporção de positivos foi mais expressiva. É possível que se possa encontrar uma melhor correlação entre alterações tomográficas e EIM se forem mais específicas, visto que mais de trinta tipos de descrições diferentes foram encontradas.

## CONCLUSÕES

A frequência de 52,8% de positivos para a TEIM mostra a relevância da investigação e sinaliza para o prosseguimento da pesquisa de EIM nas alterações de desenvolvimento.

2. Quanto ao perfil da população estudada, apenas a procedência, apresentou-se estatisticamente significativa, na correlação com a TEIM. Lembrando que, os casos positivos na triagem, são apenas suspeitos, recomenda-se estudo mais aprofundado para esclarecer este resultado.
3. Os resultados obtidos reforçam a importância de informações sobre história familiar, na suspeita de EIM, em especial a ocorrência de natimorto e óbito mal definido em irmãos.
4. Dentre as manifestações clínicas investigadas, as convulsões e os problemas de alimentação se destacaram em termos de frequência, enquanto que letargia e coma foram as que apresentaram maior proporção de resultados positivos em relação aos negativos.

## SUMMARY

### URINARY SCREENING FOR INBORN ERRORS OF METABOLISM AMONG CHILDREN WITH DELAYED DEVELOPMENT

Isabel Cristina Neves de SOUZA, Ana Maria MARTINS, Vânia D'ALMEIDA e Luiz Carlos Santana da SILVA

**Objectives:** to investigate the frequency of positive urinary screening for inborn errors of metabolism among children with delayed development and to correlate clinical characteristics of the population studied with the screening results. **Methods:** this was a cross-sectional descriptive study, performed within the Early Stimulation Program of the Mother-Child and Adolescent Referral Unit of the State of Pará, on 197 children with delays development, by means of undertaking qualitative urine tests. **Results:** around 52.8% (104/197) of the patients presented positive results for at least one test. Children originating from other municipalities outside of Belém, the State Capital, had a higher proportion of positive tests, with  $p=0.003^*$ . There was a higher proportion of positive tests when similar cases were reported in the family, or when there were stillbirths or deaths among siblings. Among the clinical manifestations investigated, convulsions and feeding problems had prominent frequencies. **Conclusions:** the results encountered show the relevance of research regarding inborn errors of metabolism among children with delayed development. Urinary screening is also an important laboratory tool for use in initial investigations.

**KEY WORDS:** inborn errors of metabolism, urinary screening, delayed development.

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, APQC. Doenças Metabólicas com Manifestações Psiquiátricas. *Rev Psiquiatr Clin* 2004; 31(6):285-289.
2. BARIC I, FUMIC K, HOFFMANN GF. Inborn Errors of Metabolism at the Turn of Millennium. *Croat Med J* 2001;42:379-383.
3. BICKEL H. Early diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism. *Erzyme* 1987; 38:14-26.
4. BUIST N. Set of simple side-room tests for detection of inborn errors of metabolism. *British Med J* 1968;2:745-9.
5. BURTON, B K. Inborn Errors of Metabolism in infancy: A Guide to Diagnosis. *Pediatrics* 1998;102 (6):69-80.
6. CHAVES CARBALLO E. Detection of inherited neurometabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(4):801-820.
7. GARROD AE. The incidence of alkaptonuria. A study in chemical individuality. *Lancet* 1902;2:1616-1620. Available from: URL: <http://www.ssiem.org/uk>.
8. GIUGLIANI R, DUTRA FILHO CS, Barth M, Dutra JC, Wajner M, Wannmacher CMD, Montagner LT. Sensitivity of screening tests in high risk patients. *Clinical Pediatrics* 1989;28(11):494-497.
9. GIUGLIANI R. Erros inatos do metabolismo no período neonatal. In: Miura E, Procianny R. *Neonatologia: Princípios e Prática*. 2º ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 254-267.
10. GIUGLIANI R. Erros inatos do metabolismo: uma visão panorâmica. *Pediatric Moderna* 1988;23(1):29-40.
11. GOODMAN SI. Inherited metabolic disease in the newborn: approach to diagnosis and treatment 1986;33:197-223.
12. GUERREIRO JF, chautard-freire-maia. ABO and Rh blood groups, migration and estimates of racial admixture for the population of Belem, State of Para, Brazil. *Rev Brasil Genet* 1988;11(1):171-186.
13. JARDIM LB. Erros Inatos do Metabolismo e Epilepsia. *JLBE* 1993;6(1):21-26.
14. KARAM SM, SCHWARTZ IV, GIUGLIANI R. Introdução e aspectos clínicos dos erros inatos do metabolismo. In: Carakushansky G. *Doenças Genéticas em Pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.155-158.
15. LEHNERT W, NIEDERHOFF H. Seven years of experience with selective screening for organic acidurias. *Eur J Pediatr* 1984;142:208-210.
16. LEONARD JV, MORRIS AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356:583-587.
17. LINDOR NM, KARNES, PS. Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. *Mayo Clin Proc* 1995;70:987-988.
18. MARTINS AM, D'ALMEIDA V, TAVARES FM, OLIVEIRA RB, MACEDO DM, AOKI MM, NAKAHARA MV, PACHECO P, MICHELETTI C, SANTOS LMG, MENDES CC, GUEDES ZCF, VILANOVALCP, AZEVEDO R, NOGUEIRA JRL, FRANGIPANI BJ, FRANCO RC. Características de um Ambulatório Geral de Doenças Metabólicas Hereditárias. Disponível em: URL: <http://www.brazilpednews.org.br/dezem99/ao99021.htm>.
19. MARTINS AM, SCHMIDT BJ. Erros Inatos do metabolismo. In: Nóbrega FJ. coord. *Pediatria: Fundamentos*. São Paulo: Contexto; 1990. p. 155-168.
20. OLIVEIRA AC, SANTOS AMN, MARTINS AM, D'ALMEIDA V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *São Paulo Med J* 2001;119(5):160-164.
21. PERREIRA MB, CONCEIÇÃO GC, COELHO JC, WAJNER M, GIUGLIANI R. Detection of metabolic disorders in high-risk patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(2):209-212.
22. PERRY TL, HANSEN S, MACDOUGALL L. Urinary screening test in prevention of mental deficiency. *Canad Med Ass J* 1966; 95(3):89-95.
23. SANSEVERINO MTV. Avaliação de um protocolo para diagnóstico de erros Inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas [tese]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1993.
24. SILVA LCS, PERES EM, KOBAYASHI VLVA, FREITAS PEB, ALVES RS, CASTRO CMNS, SOUZA ERD, MESSIAS JRNS, OLIVEIRA MC, SOUZA ICN, CUNHA LS, MICHELINK, BURIN MG, COELHO JC, GIUGLIANI R. A experiência do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal do Pará: Análise de uma amostra de 650 pacientes de alto risco. In: *14º Congresso Brasileiro de Genética Clínica*; 2002; Ribeirão Preto. Anais. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética Clínica; 2002. p.59.
25. SIMONI BJ, OLIVEIRA CPH, GRASSIANO DM, SANTOS CMRC, BARUQUE MGA, GOMES LNF, GOMES, MACHADO CS, FERNANDES MJ, BRAGA MJ, ALBUQUERQUE RM, OLIVEIRA MLC. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children from Rio de Janeiro, Brazil. *Early Human Development* 1998;50:350-311.
26. SOUZA, CFM, SCHWARTZ, IV, GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de Distúrbios Metabólicos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2002;7(1):129-132.
27. THOMAS GH, HOWELL RR. Selected screening tests for genetic metabolic diseases. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1973. p. 43.
28. WABER L. Inborn errors of metabolism. *Ped Ann* 1990;19(2):105-117.
29. WAJNER M, BARSCHAK AG, LUFT AP, PIRES R, GRILLO E, LOHRA, FUNAYAMA C, SANSEVERINO MT, GIUGLIANI R, VARGAS C. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. *Jornal de Pediatria* 2001;77(5):401-406.
30. WILCOX WR. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. 1995. Available from: URL: <http://www.neonatology.org/syllabus/iem.01.htm>.

### Endereço para correspondência

Isabel Cristina Neves de Souza  
Rua Municipalidade, 949, Ed. Júpiter, Apto. 404, Umarizal.  
Belém, Pará. CEP: 66.050-350.  
Tel: (091) 32596454  
E.mail: [icnsouza@ufpa.br](mailto:icnsouza@ufpa.br)