

Tratamiento con gammaglobulina intravenosa en pacientes pediátricos con vasculitis primarias

Dr. Ignacio Camacho Meza *, Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada **

RESUMEN

Actualmente se estudia el uso de la gammaglobulina intravenosa en vasculitis primarias con diversos resultados, según la enfermedad, y su administración se recomienda en pacientes con enfermedad de Kawasaki y vasculitis asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Sin embargo, aún no existe evidencia sólida que respalde su uso en todo el grupo de estas enfermedades. Comunicamos una revisión de la bibliografía médica existente relacionada con el uso de la gammaglobulina intravenosa para el tratamiento de las vasculitis primarias en la infancia.

Palabras clave: Vasculitis, gammaglobulina, niños.

La gammaglobulina intravenosa (GGIV) puede ser una herramienta útil en el tratamiento de las vasculitis.¹ La FDA (*Food and Drug Administration*) aún no ha aprobado su administración contra muchas entidades. Por otro lado, hay resultados alentadores con la administración de este medicamento

ABSTRACT

Nowadays intravenous immunoglobulins have been used in different vasculitis with various results for each condition, being more recommended for its use in Kawasaki disease and ANCA-associated vasculitis. However, there is still no solid evidence to support its use in the entire group of these diseases. We present a review of the existing literature related to the use of intravenous immunoglobulin for the treatment of primary vasculitis in childhood.

Keywords: Primary vasculitis, intravenous gammaglobulin, children.

en la bibliografía científica, pero algunos sólo se limitan a ser reportes anecdóticos. Comunicamos una revisión narrativa de la bibliografía para exponer la administración de la GGIV en las vasculitis más frecuentes en la edad pediátrica, así como algunos aspectos de la experiencia en el Servicio de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría en México.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en la bibliografía médica de artículos publicados en los últimos 15 años, que reportaran la administración de la gammaglobulina intravenosa en vasculitis primarias seleccionando los artículos que fueran de interés para nuestra publicación. Una de las limitantes de nuestra revisión fue la existencia de poca bibliografía validada científicamente. Presentamos una revisión narrativa de los estudios clínicos existentes en las bases de datos y nuestra experiencia acerca de la administración de gammaglobulina intravenosa en niños mexicanos con vasculitis primarias en el Instituto Nacional de Pediatría, en el Distrito Federal, durante el periodo de enero de 2010 a mayo de 2013 (Figura 1).

* Médico Inmunólogo y Alergólogo Pediatra.

** Médico adscrito al Servicio de Inmunología y Alergias. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco, CP. 04530, Del. Coyoacán, México, DF. Teléfono: 1084 0900 extensiones: 1337 y 1112. Teléfono móvil: 5519489603. Correo electrónico: yzki71@yahoo.com.mx

Recibido: septiembre 2013

Aceptado: octubre 2013

Este artículo debe citarse como: Camacho-Meza I, Yamazaki-Nakashimada MA. Tratamiento con gammaglobulina intravenosa en pacientes pediátricos con vasculitis primarias. *Acta Pediatr Mex* 2013;34:358-363.

w

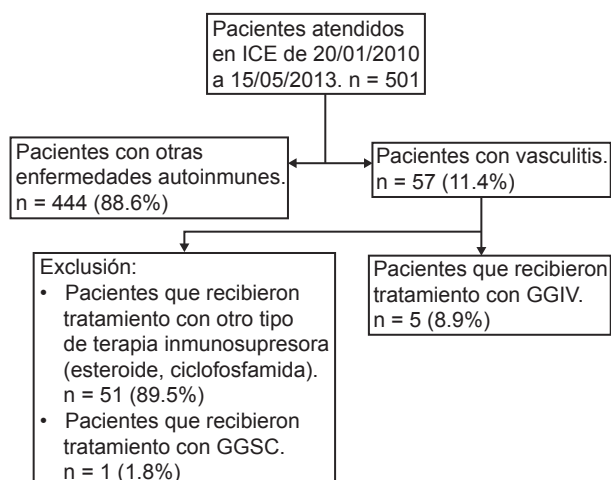


Figura 1. Selección de pacientes. ICE: inmunoterapia de corta estancia; GGSC: gammaglobulina subcutánea; GGIV: gammaglobulina intravenosa.

ANTECEDENTES

Vasculitis en la infancia

Las vasculitis primarias corresponden a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la destrucción inflamatoria y necrosis de los vasos sanguíneos (las arterias y las venas se ven afectadas), debida principalmente a la migración de leucocitos y el daño resultante por un mecanismo autoinmunitario.

La primera clasificación para las vasculitis primarias en adultos se estableció en 1994 (Cuadro 1) y en 2005, la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PREs) propuso la primera clasificación en niños (Cuadro 2).^{2,3}

Gammaglobulina intravenosa (GGIV)

La inmunoglobulina intravenosa es un agente terapéutico derivado del plasma de donadores humanos que contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) en 95%, junto con otros componentes, como IgA, IgM, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4.

Las indicaciones aprobadas por la FDA son para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias, leucemia linfocítica crónica de células B, infección pediátrica por VIH, enfermedad de Kawasaki y trasplante de médula ósea (reciente en adultos).

Mecanismo de acción: bloqueo del receptor Fc sobre las células fagocíticas, inhibición de la producción de

Cuadro 1. Nomenclatura internacional para las vasculitis

Vasculitis de grandes vasos (LVV)

Arteritis de Takayasu (TAK)
Arteritis de células gigantes (GCA)

Vasculitis de medianos vasos (MVV)

Poliarteritis nodosa (PAN)
Enfermedad de Kawasaki (KD)

Vasculitis de pequeños vasos (SVV)

Vasculitis asociadas con ANCA (AAV)

- Poliangeítis microscópica (MPA)
- Granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss) (EGPA)

Vasculitis complejos inmunológicos (SVV)

- Enfermedad antemembrana basal glomerular (anti GBM)
- Vasculitis crioglobulinémica (CV)
- Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein) (IgAV)
- Vasculitis urticarial hipocomplementénica urticarial (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Vasculitis de vasos variables (VVV)

Enfermedad de Behçet (BD)
Síndrome de Cogan (CS)

Vasculitis de órgano simple (SOV)

Angeítis cutánea leucocitoclástica
Arteritis cutánea
Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada
Otras

Vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas

Vasculitis en lupus
Vasculitis en artritis reumatoide
Vasculitis en sarcoidosis
Otras

Vasculitis asociadas con una etiología probable

Vasculitis crioglobulinémica asociada con virus de hepatitis C
Vasculitis asociada con virus de hepatitis B
Aortitis asociada con sífilis
Vasculitis de complejos inmunológicos asociados con fármacos
Vasculitis ANCA (+) asociado con fármacos
Vasculitis asociada con cáncer
Otras

Modificado de Conferencia del Consenso de Chapel Hill 2012.

citósinas, inactivación de autoanticuerpos patogénicos (red idiotipo/anti-idiotipo), inhibición de la producción de autoanticuerpos por células B, incremento en la opsonización y modulación en la inducción de apoptosis.

En vasculitis se ha propuesto que la GGIV actúa mediante la inhibición de complejos inmunológicos, inhibición del complejo de ataque de la membrana del

sistema de complemento, depuración de los complejos inmunológicos formados, inhibición de la producción de citocinas de los linfocitos estimulados por superantígenos bacterianos y modulación de las células T reguladoras (Tregs).^{4,5}

Cuadro 2. Clasificación de vasculitis de la infancia

I. Vasculitis predominantemente de grandes vasos

Arteritis de Takayasu

II. Vasculitis predominantemente de medianos vasos

Poliarteritis nodosa sistémica de la infancia

Poliarteritis nodosa cutánea

Enfermedad de Kawasaki

III. Vasculitis predominantemente de pequeños vasos

A. Granulomatosis

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

B. No granulomatosis

Poliangeítis microscópica

Púrpura de Henoch-Schönlein

Vasculitis cutánea leucocitoclástica aislada

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

IV. Otras vasculitis

Enfermedad de Behçet

Síndrome de Cogan

Vasculitis secundarias a infección (incluye poliarteritis nodosa asociada con hepatitis B), procesos malignos y vasculitis asociadas con hipersensibilidad a fármacos

Vasculitis asociadas con enfermedades del tejido conectivo

No clasificadas

Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (2005)

Gammaglobulina intravenosa en vasculitis

Enfermedad de Kawasaki

Se considera la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica. El tratamiento es con GGIV y como coadyuvante, ácido acetil salicílico (aspirina), como tratamiento antiinflamatorio y posteriormente como antiagregante plaquetario, ya que permite la rápida resolución de la inflamación y disminuye el riesgo de anomalías coronarias.⁶

La dosis de GGIV en la enfermedad de Kawasaki ha sido objeto de muchos estudios y es una de las pocas vasculitis que cuenta con metanálisis derivados de ensayos clínicos controlados, que reportan beneficio en la reducción de las alteraciones en las arterias coronarias. La dosis que ha demostrado mayor efecto benéfico, hasta ahora, es de 2 gr/kg/do, idealmente en los primeros 10 días desde que aparecen los síntomas.^{7,8}

Existen predictores de mala respuesta al tratamiento inicial con GGIV; se reporta que hasta 10% de los pacientes pueden requerir una segunda dosis (Cuadro 3).⁹⁻¹¹

En el Servicio de Inmunología Clínica del INP, idealmente, los niños con enfermedad de Kawasaki son tratados en el área de hospitalización con GGIV en los primeros 10 días de la enfermedad a 2 g/kg (en una sola administración); preferentemente en los primeros cinco días, para prevenir un daño cardíaco.

En niños que persisten con fiebre más de 48 horas posteriores a la infusión, administramos una segunda dosis de GGIV, considerándolos resistentes al tratamiento inicial; y en los niños con enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta se han utilizado otras opciones terapéuticas, como pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/do).¹²

En la experiencia del Servicio de Inmunología se atendió un caso excepcional de enfermedad de Kawasaki catastrófico, que además cumplió criterios de poliarteritis nodosa. Se administró GGIV en etapas tempranas y se agregaron pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, con lo que hubo mejoría seis meses después.¹³

Vasculitis asociadas con ANCA

Pertencen a este grupo la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica.

El papel de la GGIV en estas vasculitis es por medio de la inhibición en la activación de los neutrófilos por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e impidiendo la unión de ANCA con sus antígenos a través de mecanismos idiotípicos.¹⁴

Los esquemas propuestos en diferentes ensayos clínicos recomiendan un solo ciclo de GGIV (2 gr/kg) para reducir la actividad de la enfermedad. Otros estudios controlados aconsejan utilizar esquemas de 1 g/kg/día cuando existe afectación multisistémica resistente al tratamiento con prednisona y ciclofosfamida y dosis de 400 mg/kg en caso de enfermedades de órganos específicos.¹⁴⁻¹⁶

En el INP, durante el periodo de estudio se trataron dos pacientes con granulomatosis de Wegener y uno con poliangeítis microscópica (Cuadro 3). Los pacientes con granulomatosis de Wegener fueron tratados con ciclofosfamida y metilprednisolona.

El paciente con poliangeítis microscópica inicialmente se trató con ciclofosfamida y metilprednisolona, después de cinco dosis de este esquema se agregó GGIV por cuatro

Cuadro 3. Distribución de vasculitis primaria en el servicio de ICE del Instituto Nacional de Pediatría

Vasculitis primarias	Frecuencia (%)	Tratamiento con GGIV
Púrpura de Henoch-Schönlein	33 (57.9%)	0
Poliarteritis nodosa	12 (21%)	2
Arteritis de Takayasu	6 (10.5%)	1
Enfermedad de Wegener	2 (3.5%)	0
Otras vasculitis	2 (3.5%)	1
Poliangefitis microscópica	1 (1.8%)	1
Enfermedad de Behçet	1 (1.8%)	0

GGIV: gammaglobulina intravenosa.

dosis, hasta el periodo abarcado del estudio. Este paciente continúa con tratamiento inmunosupresor.

Poliarteritis nodosa

El cuadro clínico de esta vasculitis es variado, multisistémico y sus manifestaciones dependen del sitio afectado. La GGIV en pacientes con poliarteritis nodosa no forma parte del tratamiento convencional; su administración está indicada en los casos resistentes al tratamiento con esteroide, inmunosupresores, o ambos.¹⁵⁻²⁰

En 2007, González y colaboradores reportaron el caso de una niña de tres años que no respondió al tratamiento convencional (altas dosis de corticoesteroides y ciclofosfamida) y se incluyó en el tratamiento una dosis única de GGIV (2 g/kg), con lo que reportó mejoría a los seis meses de iniciar el tratamiento.²¹

En el Servicio de Inmunología Clínica del INP se han administrado, en casos graves, pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/do, inmunosupresores como mofetil de mico-fenolato, anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.²² Los pacientes con poliarteritis nodosa corresponden a 21% de los pacientes con vasculitis primaria atendidos en el INP. Se administró GGIV en dos pacientes con poliarteritis nodosa (1g/kg/do) cuando la respuesta al tratamiento convencional no fue favorable.

Púrpura de Henoch-Schönlein

En esta afección, el tratamiento de primera línea descrito en la bibliografía es con metilprednisolona. La administración de la GGIV en esta vasculitis aún es controvertida y poco estudiada; algunos autores recomiendan su administración a dosis altas (2 g/kg), ya que puede disminuir la

proteínuria, hematuria y leucocituria.²³ Además, disminuye la producción de TNF e IL-6 después de la administración de GGIV.²⁴

En el INP los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein son tratados convencionalmente con metilprednisolona y en los casos resistentes a este tratamiento se administran pulsos de metilprednisolona, inmunosupresor, o ambos. Hasta la fecha no se tiene experiencia en la administración de gammaglobulina intravenosa en pacientes con este diagnóstico.

Enfermedad de Behçet

En nuestro medio, la experiencia con GGIV en la enfermedad de Behçet como tratamiento de primera línea es limitada. En esta vasculitis los pacientes masculinos y con inicio a edades tempranas están asociados con presentaciones más graves de la enfermedad, por lo que se requiere un tratamiento más agresivo, con el objetivo de prevenir el daño irreversible del órgano afectado, especialmente durante la fase temprana y activa de la enfermedad. Hay poca experiencia en el mundo acerca de la administración de GGIV en enfermedad de Behçet y se sólo se reportó una serie de casos con buena respuesta. Sin embargo, es conveniente realizar estudios con mayor número de pacientes para dar una recomendación más objetiva.^{25,26} Esta vasculitis es poco frecuente en la edad pediátrica; en nuestra unidad de manejo ambulatorio solamente acudió un paciente, que fue tratado con pulso de metilprednisolona (30 mg/kg). En este tipo de vasculitis no tenemos experiencia en nuestro medio con GGIV.

Arteritis de Takayasu

El tratamiento convencional es con esteroides sistémicos, junto con inmunosupresores como metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y mico-fenolato de mofetilo. El tratamiento quirúrgico está indicado en casos como estenosis arterial renal severa, isquemia cerebrovascular o estenosis de tres o más vasos cerebrales, claudicación de las extremidades, insuficiencia aórtica moderada e isquemia cardíaca con daño coronario confirmado. Recientemente se planeó la administración de anticuerpos monoclonales (anti-CD20 y anti-TNF) con respuesta satisfactoria. No hay estudios controlados que recomienden la administración de GGIV en pacientes con arteritis de Takayasu, pero podría utilizarse en casos especiales, como sepsis o hipogammaglobulinemia secundaria.²⁷

Durante el periodo de estudio se trataron seis pacientes; todos recibieron pulsos de metilprednisolona. Solamente en un paciente, quien recibió dos dosis de ciclofosfamida, se administró GGIV por no tener una evolución favorable con el inmunosupresor.

DISCUSIÓN

Actualmente el manejo de las vasculitis primarias en la edad pediátrica es un reto para el personal médico, debido a la alta morbilidad y mortalidad, lo que ha llevado a incrementar esfuerzos para reducir las complicaciones asociadas; sin embargo, es un tema relativamente nuevo.

Las vasculitis con mayor evidencia científica son la enfermedad de Kawasaki y las vasculitis asociadas con ANCA, en las que la GGIV tiene un efecto definitivamente benéfico. Del resto de las vasculitis existe poca bibliografía médica internacional científicamente respaldada que permita sugerir una conducta terapéutica con GGIV como tratamiento de primera línea.

CONCLUSIÓN

La administración de GGIV en pacientes con enfermedad de Kawasaki es importante para la evolución satisfactoria de la afección.

En las vasculitis asociadas con ANCA es útil para disminuir la actividad de la enfermedad cuando no existe buena respuesta al tratamiento convencional.

En el resto de las vasculitis hay poca evidencia en la bibliografía; sin embargo, en los pocos estudios se sugiere como tratamiento de segunda línea, ante la poca respuesta al tratamiento convencional. Por ello, es necesario realizar estudios prospectivos que permitan emitir recomendaciones sólidas basadas en evidencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:309-323.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatism*. 2013;65:1-11.
3. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936-941.
4. Imbach P, d'Appuso V, Hirt A, Rossi E, et al. High-dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;317:1228-1231.
5. Tjon AS, Tha-In T, Metselaar HJ, van Gent R, van der Laan LJ, Groothuisink ZM, et al. Patients treated with high-dose intravenous immunoglobulin show selective activation of regulatory T cells. *Clin Exp Immunol*. 2013. doi:10.1111/cei.12102.
6. Zhu BH, Lu HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2011.
7. Yeo JS, Choi JW. Effectiveness of medium-dose intravenous immunoglobulin (1 g/kg) in the treatment of Kawasaki disease. *Korean Circ J*. 2010; 40:81-85.
8. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Macnochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD004000.
9. Park HM, Lee DW, Hyun MC, Lee SB. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2013;56:75-79.
10. Hwang JY, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Oh JH, Han JW, et al. Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2011;96:1088-1090.
11. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000;105:78.
12. Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-López M, Contreras VA Hernández-Bautista V, Espinosa-Rosales F. Espectro clínico de la enfermedad de Kawasaki. *Alerg Asm Immun Ped*. 2005;14:60-63.
13. Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-López M, Hernández-Bautista V, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F. Catastrophic Kawasaki disease or juvenile Polyarteritis nodosa? *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:349-354.
14. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000;93:433-439.
15. Svetlicky N, Blank M, Zandman-Goddard G. The beneficial effects of intravenous immunoglobulin for antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *IMAJ* 2012;14:568-569.
16. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000;93:433-439.
17. Marie I, Miranda S, Girszyn N, Soubrane JC, Vandhuick T, Lèvesque H. Intravenous immunoglobulins as treatment of severe cutaneous polyarteritis nodosa. *Intern Med J*. 2012;42:459-462.
18. Uziel Y, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:187-189.
19. Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Intravenous immunoglobulins in polyarteritis nodosa restricted to the limbs: case reports and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:28-30.
20. Gedalia A, Correa H, Kaiser M, Sorensen R. Case report: steroid sparing effect of intravenous gamma globulin in a child with necrotizing vasculitis. *Am J Med Sci*. 1995;309:226-228.
21. Mchet L, Vincent O, Mchet MC, Barruet K, Vaillant L, Lorette G. Cutaneous periarteritis nodosa resistant to combined corticosteroids and immunosuppressive agents. Efficacy of treatment with intravenous immunoglobulins. *Ann Dermatol Venerol*. 1995;122:769-772.

22. Kroiss M, Hohenleutner U, Gruss C, Glaessl A, Landthaler M, Stolz W. Transient and partial effect of high-dose intravenous immunoglobulin in polyarteritis nodosa. *Dermatology*. 2001;203:188-189.
23. González-Fernández MA, García-Consuegra J. Polyarteritis nodosa resistant to conventional treatment in a pediatric patient. *Ann Pharmacother*. 2007;41:885-890.
24. Berrón Pérez RD, Yamazaki-Nakashimada MA. Arteritis de Takayasu. En: *Enfermedades autoinmunitarias en el niño*. Alfíl editorial. México 2007. p. 217-226.
25. Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun*. 1993;6:207-219.
26. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: A systematic review. *Scientific World Journal*. 2007;7:20-30.
27. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1287-1288.



ASOCIACIÓN MEXICANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON IAP

La Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington (AMEH) es la primera y única institución que brinda apoyo y asistencia a pacientes y familiares que viven con este padecimiento.

¿Sabe qué servicios asistenciales brinda la AMEH?

Una enfermedad del cuerpo y de la mente

- | | | |
|----------------------|------------------|---------------------|
| *Terapia ocupacional | *Fisioterapia | *Psicoterapia |
| *Terapia de lenguaje | *Terapia musical | *Terapia espiritual |
| *Servicio médico | *Terapia de yoga | *Cuidador |

- * Alimentación a los que asistan a terapias a la AMEH
- * Distribución de medicamentos, pañales y suplementos alimenticios
- * Apoyo con equipo (camas de hospital, colchones de agua, etc.)
- * Información, orientación y apoyo psicológico sobre la enfermedad de Huntington
- * Ayuda con pasajes para asistir a terapias en la Asociación
- * Entrega de una despensa mensual por paciente

Informes:

Tesoreros 97 esquina Cuauhtémoc,
Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, CP 14050
Tel.: (55) 5424-3325. Fax: (55) 5424-3189