

OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

Osteonecrosis associated with bisphosphonates in Dentistry

Clébio Derocy Ferreira Junior¹, Priscila Ladeira Casado², Eliane dos Santos Porto Barboza³.

RESUMO

Os bifosfonatos são fármacos sintéticos utilizados no tratamento de neoplasias malignas ósseas, doença de Paget e mais comumente nos casos de osteoporose pós-menopausa. Estas drogas apresentam alguns efeitos colaterais conhecidos, porém, recentemente foi identificada uma nova complicação, com manifestação bucal, denominada Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (OAB), também conhecida como Osteonecrose dos Maxilares. O mecanismo pelo qual os bifosfonatos promovem tal fenômeno ainda é desconhecido. O tipo de bifosfonato, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de OAB. O objetivo deste trabalho foi apresentar os grupos de bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro, enfatizando aqueles utilizados no tratamento da Osteoporose, associando-os à Osteonecrose dos Maxilares. Estratégias de prevenção e tratamento da OAB também foram discutidas. Com base nos estudos revistos, concluímos que ainda não existem protocolos clínicos baseados em evidências para o tratamento da OAB. Portanto, a prevenção ainda é a melhor forma de evitar a OAB.

UNITERMOS: Bifosfonatos, Odontologia, Osteonecrose, Osteoporose. R Periodontia 2007; 17:24-30.

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O tecido ósseo adulto é caracterizado pela presença de fosfato e cálcio, na forma de cristais de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, que incorpora em sua estrutura outros íons e sais, sendo o principal componente mineral constituinte do osso e o elemento essencial responsável pela função de apoio mecânico (CASTRO *et al*, 2004).

Devido à dinâmica do tecido ósseo, este é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica, ambas reguladas por fatores sistêmicos e locais (CASTRO *et al*, 2004).

Os Bifosfonatos (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO_3) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R_1 e R_2 . A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos BFs, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R_2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade destes medicamentos (BRAUN & LACONO, 2005).

Os BFs apresentam, basicamente, duas categorias

¹ Mestrando em Clínica Odontológica pela Universidade Federal Fluminense

² Doutoranda em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

³ Coordenadora do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal Fluminense

Recebimento: 02/08/07 - Correção: 16/10/07 - Aceite: 29/11/07

Tabela 1

CARACTERÍSTICAS DOS BFS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO.						
Genérico	Comercial	Nit	Indicações	Dose	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	não	Paget	5 mg/Kg/dia/400 mg/dia	1x	IV
Tiludronato	Skelid	não	Paget	400 mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	não	Neoplasias	300 mg/dia IV	10x	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	sim	Paget/Neoplasias	60 mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	sim	Osteoporose Paget	Osteoporose 70 mg/sem. 10 mg/dia Paget 40 mg/dia por 6 meses	500x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	sim	Osteoporose	150 mg/mês	1.000 x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	sim	Osteoporose	35 mg/sem.5 mg/dia	2.000 x	Oral
Zoledronato	Zometa/Acasta	sim	Paget/Neoplasias	5 mg Dose única	10.000 x	IV

Nit= Bifosfonato nitrogenado IV= Intravenosa * Potência relativa ao Etidronato

de estrutura química da cadeia R_2 , que são os BFS nitrogenados e os não-nitrogenados. Ambas são internalizadas pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando esta célula à morte por apoptose, por diferentes mecanismos de ação. Os BFS não-nitrogenados ao serem metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) que provocam a morte da célula. Contudo, os BFS nitrogenados, após reabsorvidos pelos osteoclastos parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol. A interrupção deste mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea. (WANG *et al*, 2007).

Os BFS são conhecidos por sua alta afinidade pela hidroxiapatita e por terem meia-vida farmacológica que podem durar de meses a anos. Estas propriedades trópicas ósseas têm possibilitado sua utilização no planejamento de formas latentes de liberação de fármacos nas estruturas ósseas ou na medula óssea. Estes fármacos parecem prevenir a calcificação por um mecanismo físico-químico, agindo como cristais após absorção na superfície óssea, inibindo a reabsorção (CASTRO, *et al*, 2004).

Os BFS e seus diferentes grupos são utilizados no tratamento da doença de Paget, das patologias ósseas associadas às neoplasias malignas e no tratamento da osteoporose (DEVOGELAER, 1996).

A osteoporose é o resultado de baixo pico de massa óssea, acrescida da perda fisiológica que ocorre em todos os indivíduos, a partir dos 40 anos, àquelas oriundas da menopausa e andropausa (tipo I) ou da senilidade (Tipo II). Dentre as medidas terapêuticas desta doença podemos citar além do uso de BFS, a complementação com cálcio, o uso de análogos da vitamina D, calcitonina, fluoreto de sódio, a terapia de reposição hormonal e os exercícios físicos (DOURADOR, 1999).

A prevalência de osteoporose parece aumentar com a idade. Estudos epidemiológicos indicam uma maior perda óssea após a quarta e quinta décadas de vida, em ambos os sexos, com maior risco para mulheres em período pós-menopausa (DAO *et al*, 1993).

Em pacientes com osteoporose é esperado que os BFS consigam conter a perda de estrutura óssea, além de aumentar a densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda de massa óssea. Os BFS administrados oralmente são mais utilizados nos pacientes com osteoporose. Os BFS injetáveis são mais usados no combate às neoplasias ósseas (MIGLIORATI *et al*, 2006).

Existem no mercado brasileiro alguns grupos de BFS, com diferentes características (Tabela 1). Estes BFS apresentam potências distintas, onde o etidronato apresenta potência de valor 1 e serve de valor de referência no cálculo das potências relativas dos demais BFS.

Tabela 2

CASOS DE OAB RELATADOS NA LITERATURA					
Autor	N.º de Casos	Diagnóstico	Localização	BF	Tratamento
Migliorati	5	Desconhecido	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
Marx	36	Mieloma C. Mama Osteoporose	Mandíbula Maxila Ambos	Zoledronato Pamidronato Alendronato	Desconhecido
Wang et al	3 (M)	C. Mama Diabetes Trombose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Outros	Extração Desbridamento
Ruggiero et al	18 (H) 45 (M)	Mieloma C. Mama Metástase Osteoporose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Sequestrotomia Ressecção Maxilectomia TOH
Bagan et al	2 (H) 8 (M)	Mieloma C. Mama	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
Vanunucchi et al	1 (H)	Mieloma	Mandíbula	Zoledronato	TOH
Migliorati et al	4 (H) 14 (M)	Mieloma C. Mama C. Próstata C. Ovário Osteoporose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato Alendronato Quimioterap	Antibióticos Sequestrotomia Lavagens
Lugassy et al	2 (H) 1 (M)	Mieloma	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato Quimioterap	TOH Sequestrotomia Alveoloplastia
Purcell & Boid	7 (H) 6 (M)	Mieloma C. Mama C. Próstata Osteoporose	Mandíbula Maxila	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Desconhecido
Melo & Obeid	1 (M)	C. Mama	Maxila	Zoledronato Quimioterap	Desbridamento
Schirmer et al	4 (H) 2 (M)	Mieloma C. Mama	Maxila Mandíbula		Desbridamento Antibióticos
Viale & Lin	1 (M)	C. Pulmão	Mandíbula	Zoledronato	Antibióticos
Maerevoet et al	9 (SNI)	Mieloma C. Mama	desconhecida	Zoledronato Pamidronato	Desconhecido
Sarathy et al	2 (H)	C. Próstata	Maxila Mandíbula	Pamidronato Zoledronato	Desbridamento Antibióticos
Ficarra et al	3 (H) 6 (M)	Mieloma C. Mama C. Próstata C. Pulmão Linfoma Não-Hodgkin	Maxila Mandíbula	Zoledronato Pamidronato	Desbridamento Antibióticos

BF= Bifosfonato H= homem M= mulher SNI= sexo não informado C= câncer TOH= terapia de oxigenação hiperbárica.

FONTE: MIGLIORATI *et al*, 2006

Os BFs podem apresentar reações adversas, a maior parte focada no sistema digestivo, tais como náuseas, vômitos, diarreia, esofagite com possível evolução para o aparecimento de

úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas (CAMPOS *et al*, 2003).

Recentemente, foi identificada uma nova complicação oral,

Tabela 3

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA OAB (AAOMS, 2007)	
Classificação do Paciente com OAB	Estratégias de tratamento
Paciente de Risco	Não requer Tratamento
Estágio 1	Tratamento Não-Cirúrgico: Digluconato de Clorexidina 0,12%
Estágio 2	Digluconato de Clorexidina 0,12%· Antibioticoterapia(Penicilinas/Cлиндamicina/Quinolonas/Metronidazol/ Doxiciclina/Eritromicina)
Estágio 3	Tratamento Cirúrgico· Antibioticoterapia

de interesse para a classe odontológica, associada ao tratamento com BFs, denominada Osteonecrose dos Maxilares ou Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (OAB). Trata-se de uma séria reação adversa que acomete, por mecanismo ainda desconhecido, os ossos maxilares provocando grande destruição tecidual (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Os primeiros relatos de OAB envolveram doentes que faziam uso de BFs intravenosos para tratamento de doenças ósseas metastáticas. Alguns casos têm sido associados ao uso de BFs orais, como o alendronato e o ibandronato de sódio, muito utilizados nos casos de osteoporose/osteopenia (SCULLY, 2006).

Um estudo envolvendo 368 relatos de OAB na Austrália detectou que 94% dos casos eram em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo ou metástase óssea e recebiam bifosfonatos intravenosos. Uma pequena proporção fazia uso de bifosfonatos via oral para tratamento de osteoporose. O estudo também relatou que 60% dos casos precederam um procedimento cirúrgico-odontológico (ADRAC, 2005).

A tabela 2, descrita por MIGLIORATI *et al.* em 2006, mostra alguns casos relatados na literatura com os respectivos diagnósticos que levaram os pacientes a receber bifosfonatos, as localizações dos casos de OAB, os tipos de bifosfonatos utilizados e as formas de tratamento, quando conhecidas.

As causas da OAB ainda são obscuras, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via parenteral parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticoesteróides também parecem ter relação com a manifestação da OAB (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da OAB podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. A potência do BF e a duração do tratamento são diretamente proporcionais ao aparecimento da OAB. Pacientes que fazem

uso de BFs e são submetidos a cirurgia dento - alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir OAB. A mandíbula costuma ser mais afetada do que a maxila. Infecções periodontais, periapicais e pericoronais predis põem à OAB. Pacientes fumantes, etilistas e com higiene oral deficiente também têm risco aumentado de desenvolver OAB (AAOMS, 2007).

Pacientes são considerados portadores de OAB quando apresentam três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BFs; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas; não terem sido submetidos a radioterapia nos maxilares (AAOMS, 2007).

Com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB, a Associação Americana de Cirurgias Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS) em 2007, propôs o uso da seguinte classificação:

1. Pacientes de Risco: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

2. Pacientes com OAB:

Estágio 1: Osteonecrose com exposição, assintomático e sem sinais de infecção.

Estágio 2: Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção.

Estágio 3: Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fístula extra-oral ou osteólise/seqüestros ósseos.

Nas fases iniciais da OAB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea torna-se mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Os indivíduos que fazem uso de BFs orais a menos de três anos e não apresentam fatores de risco, não necessitam de qualquer alteração ou demora no planejamento de um procedi-

mento cirúrgico oral. No entanto é sugerida a confecção de um termo de consentimento informado que esclareça o possível risco de manifestação da OAB (AAOMS, 2007).

Os pacientes que fazem uso de BFs orais a mais de três anos ou associam seu uso com corticoesteróides, necessitam interromper a administração dos BFs pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico, só devendo retomar o uso após completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos. A confecção de um termo de consentimento que esclareça os possíveis riscos também é prudente (AAOMS, 2007).

Ainda não existem formas totalmente eficientes de controle da OAB, porém, a AAOMS sugeriu estratégias de tratamento para esta doença de prognóstico ainda duvidoso (Tabela 3).

O uso de anti-sépticos bucais, como a clorexidina a 0,12%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção ósseas, têm sido realizados como estratégias de tratamento da OAB (AAOMS, 2007).

As lesões de OAB também têm sido tratadas de outras formas, incluindo terapia de oxigenação hiperbárica. No entanto, a literatura tem apresentado resultados controversos quanto à eficácia deste tratamento, com embasamentos pouco consistentes (MARX *et al*, 2005; ANGUITA *et al*, 2006). O uso do ozônio também tem sido relatado na literatura com resultados animadores (AGRILLO *et al*, 2006).

DISCUSSÃO

Os Bifosfonatos são fármacos utilizados no tratamento de metástases ósseas, doença de Paget e na osteoporose/osteopenia. Estes fármacos apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (OAB). A administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de Osteonecrose dos Maxilares, ao passo que, apenas uma pequena parcela dos casos foi atribuída ao uso destes medicamentos por via oral (MIGLIORATI *et al*, 2006).

A grande maioria dos casos de Osteonecrose dos Maxilares ocorreu nos pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa. O alendronato, risedronato e o ibandronato de sódio são os BFs nitrogenados mais utilizados no tratamento da osteoporose e são administrados, geralmente, por via oral. O uso concomitante com drogas como os corticosteróides, imunossupressores, quimioterápicos parece ter relação com o aparecimento da OAB (SCULLY *et al*, 2006; MIGLIORATI *et al*, 2006).

As causas da OAB ainda não estão claras, porém as ações antiosteoclásticas e antiangiogênicas dos BFs são dadas como determinantes no aparecimento da doença. A predileção pelos maxilares também não está totalmente elucidada, mas há fortes

indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico a que são submetidos os ossos gnáticos fazem com que microdanos fisiológicos ocorram na cavidade oral. Alguma alteração no processo de remodelação óssea acontece, por intermédio dos BFs, fazendo com que não haja reparação óssea suficiente (MIGLIORATI *et al*, 2006).

Consultas preventivas têm sido recomendadas previamente ao tratamento com bifosfonatos, com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Um criterioso exame extra e intra-bucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios. Extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações. Cabe ao cirurgião-dentista a realização de anamneses criteriosas e investigativas quanto ao uso de bifosfonatos por seus pacientes. Os pacientes que por ventura estiverem fazendo uso destas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes. (MIGLIORATI *et al*, 2006).

Com o intuito de diminuir os riscos de manifestação da OAB, procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BFs devem ser evitados. Pacientes usuários de BFs há mais de três anos ou que fazem uso de corticoesteróides concomitantemente, caso necessitem de intervenção cirúrgico-odontológica, devem interromper o uso de BFs com três meses de antecedência e só retomá-lo após completa cicatrização da ferida cirúrgica (AAOMS, 2007).

O tratamento odontológico de pacientes com OAB deve ser feito de forma mais atraumática possível, evitando as exodontias. As infecções odontogênicas devem ser tratadas agressivamente com antibioticoterapia sistêmica. A descontinuação do uso dos BFs por 6 a 8 meses pode ser adotada com consentimento médico, uma vez que a interrupção do tratamento com a droga tem provocado melhora no quadro clínico (MIGLIORATI *et al*, 2006).

Uma análise da literatura internacional tem demonstrado que os tratamentos utilizados na OAB, até o momento não têm sido totalmente eficientes na interrupção do processo patológico (AGRILLO *et al*, 2006).

CONCLUSÕES

O risco potencial de pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos desenvolverem Osteonecrose dos Maxilares requer a atenção da classe odontológica, pela morbidade desta patologia. Algumas formas de tratamento têm sido adotadas para a OAB, porém sem resultados satisfatórios.

A falta de esclarecimentos acerca desta doença dificulta seu

diagnóstico e tratamento. Deve-se chegar a um consenso entre o cirurgião-dentista, o paciente usuário de BFs e o seu médico prescritor, antes do tratamento odontológico ser implementado.

Visto que o tratamento com BFs nos casos de neoplasias malignas é imprescindível, cabe à classe médica uma criteriosa avaliação quanto à prescrição destes fármacos no tratamento da osteoporose e principalmente da osteopenia, uma vez que outras medidas profiláticas e até terapêuticas talvez possam ser utilizadas com o intuito de reverter estas alterações metabólicas.

Ainda não existem medidas terapêuticas eficazes no tratamento da OAB. Por este motivo, a prevenção ainda é a melhor opção no enfrentamento desta grave patologia.

ABSTRACT

The bisphosphonates are synthetic drugs used to treat bone malignancy, Paget's disease, more commonly in cases of postmenopausal osteoporosis. These drugs have few side effects

known, however, it was recently identified a new complication, with oral expression, called Osteonecrosis Associated to Bisphosphonates (OAB), also known as Osteonecrosis of the Jaws (ONJ). The mechanism by which bisphosphonates promote such phenomenon is still unknown. The type of bisphosphonate agent, the administration via, as well as the duration of treatment with these drugs appear to have direct relationship with the incidence of OAB. The objective of this work was to present the groups of bisphosphonates available in the Brazilian market, emphasizing those used in the treatment of Osteoporosis, associating them with Osteonecrosis of the Jaws. Preventive and treatment strategies for the OAB were also discussed. Based on the studies reviewed, we find that there is not yet evidence-based clinical protocols for the treatment of OAB. Therefore, prevention is still the best way to avoid the OAB.

UNITERMS: Bisphosphonates, Dentistry, Osteonecrosis, Osteoporosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillo Fac Surg* 2007; 65:369-376.
- 2- ADRAC. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Adv Drug React Bull* 2005;24:3
- 3- Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, Iannetti G. *J Craniofac Surg*. 2006; 17(6):1080-1083
- 4- Anguita TC, Agurto JP, Roa IE, Laissle GC. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev Méd Chile* 2006; 134:1161-1165.
- 5- Braun E, Lacono VJ. Bisphosphonates: a review of pharmacology and implications for patient management. *Perio Clin Investig*. 2005; 1:1-20.
- 6- Campos LM, Liphau BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr* 2003; 79(6):481-488.
- 7- Castro LF, Ferreira AG, Ferreira EI. Bifosfonatos como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos; *Quim. Nova*, 2004; 27:456-460.
- 8- Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:137-144.
- 9- Devogelaer JP. Clinical use of bisphosphonates. *Curr Opin Rheumatol*



- 1996; 8: 384-391.
- 10- Dourador EB. Osteoporose Senil. Arq Bras Endocrinol Metab 1999; 43(6):446-451.
- 11- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: Bisphosphonate-induced bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63(11):1567-75.
- 12- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2006; 136(12):1658-1668.
- 13- Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy, Implant Dentistry 2006; 15:212-215.
- 14- Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. J Periodontol 2007; 78:584-594.

Endereço para correspondência:
Eliane Barboza
Av. Presidente Wilson, 165 – 810 – Centro
CEP: 20030-020 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (21) 2220-6940
Fax: (21) 2220-6706