

Fraturas femorais atípicas por uso prolongado de bifosfonatos

Mitos e verdades

VINCENZO GIORDANO

Coordenador do Programa de Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia e de Especialização em Cirurgia do Trauma Ortopédico do Serviço de Ortopedia e Traumatologia Prof. Nova Monteiro, Hospital Municipal Miguel Couto (SOT Prof. Nova Monteiro-HMMC). Membro titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT).

MARCO MARTINS LAGES — EGÍDIO SANTANA — FELIPE SERRÃO DE SOUZA

Especialistas em Cirurgia do Trauma Ortopédico pelo SOT Prof. Nova Monteiro-HMMC. Membros titulares da SBOT.

RODRIGO PIRES E ALBUQUERQUE

Professor adjunto do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Membro titular da SBOT.

NEY PECEGUEIRO DO AMARAL

Chefe do SOT Prof. Nova Monteiro-HMMC. Membro titular da SBOT.

Resumo

As fraturas atípicas do fêmur são raras, mas sua crescente descrição na literatura e sua provável associação com os bifosfonatos trouxeram à tona uma série de aspectos ainda nebulosos no tocante ao uso contínuo dessas drogas. O protocolo mais sugerido atualmente, embora ainda não totalmente estabelecido, orienta a retirada da medicação após três a cinco anos de uso contínuo dos bifosfonatos, retornando cerca de três anos depois, quando houver necessidade.

Summary

Atypical femur fractures are rare but a growing concern, as they are more common in patients who use long-term bisphosphonates. This brought to light a number of issues still unknown regarding the continued use of these drugs. Nowadays the most suggested protocol, although not yet fully established, considers not more than three to five years of bisphosphonate treatment for osteoporotic patients, returning about three years later, when the need arises.

Introdução

A ocorrência de fraturas atípicas do fêmur torna-se cada vez mais frequente na literatura médica específica, representando uma nova entidade de doença encontrada nos usuários de longo prazo dos bifosfonatos orais. Recentemente, Salari e Abdollahi avaliaram os benefícios e os riscos dessas drogas, especialmente quando sua utilização no tratamento da osteoporose em adultos mais velhos dura mais de três anos. Esses

autores observaram que os bifosfonatos orais, utilizados em curto prazo, reduzem o risco de fraturas vertebrais, embora em longo prazo possam causar osteonecrose da mandíbula, câncer de esôfago e fibrilação atrial, e aumentar o risco de fraturas atípicas e adinamismo ósseo.

Apesar dessa aparente dualidade, a relação entre riscos e benefícios dos bifosfonatos orais existentes no mercado continua a ser favorável a seu uso, mas questões como

Unitermos: Fratura atípica; bifosfonato; fêmur; região subtrocantérica; diáfise do fêmur; osteoporose.

Keywords: Atypical; bisphosphonate; femur; subtrochanteric; femur shaft; osteoporosis.

a correta indicação e o tempo de utilização estão sendo revistas, com o intuito premente de reduzir os efeitos adversos desses fármacos. Somente a compreensão exata da fisiopatologia da doença osteoporótica propriamente dita e das reações celular e ultraestrutural no osso poderá trazer luz aos pesquisadores, tornando mais segura a prescrição de drogas antirreabsortivas do esqueleto. Finalmente, a identificação do paciente em risco de fratura atípica femoral, por meio do conhecimento de seus pródromos, sintomas e opções de manejo, deve estar firme na lembrança de todos os profissionais que lidam com o paciente idoso osteoporótico.

Os objetivos dos autores são: 1. discutir a fisiopatologia da doença osteoporótica; 2. recordar o mecanismo de ação dos bifosfonatos orais; e 3. rever as características, a epidemiologia e a suposta fisiopatologia das fraturas atípicas do fêmur, mostrando as estratégias para seu manejo.

Fisiopatologia da doença osteoporótica

A osteoporose é a doença metabólica mais comum do osso, ocorrendo em mais de 200 milhões de indivíduos no mundo. Caracteriza-se por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido esquelético, levando a aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, a maior risco de fratura (1). É uma doença silente, sendo o paciente normalmente assintomático até que ocorra uma fratura. Estima-se que ocorram anualmente nos EUA mais de 1,5 milhão de fraturas relacionadas à osteoporose, principalmente na coluna vertebral e nas extremidades superior do fêmur e inferior dos ossos do antebraço, gerando gastos orçamentários elevados e maiores taxas de morbidade e mortalidade (2). O sexo feminino é o mais afetado, embora os homens se encontrem em risco similar ao das mulheres após a oitava década da vida (osteoporose senil). Aos 80 anos de idade, 20% das mulheres sofrerão fratura da extremidade superior do fêmur; na década seguinte, 50%. As mulheres com idade superior a 85 anos têm oito vezes mais possibilidade de sofrer fratura nesta região do que aquelas entre 65 e 74 anos (2).

Apesar de sua etiologia não ser completamente compreendida, a patogênese da doença osteoporótica está fortemente relacionada à menopausa e caracteriza-se por aumento substancial na remodelação do esqueleto, levando à perda de massa óssea, à deterioração grave da microarquitetura óssea e à redução da qualidade do osso, três pontos determinantes na gênese da fratura osteoporótica (3). Atualmente está muito bem esclarecido que o risco de fratura é inversamente proporcional aos níveis de estrogênio em mulheres na pós-menopausa (4). Com a perda de estrogênio ocorre aumento na remodelação tanto no osso cortical quanto no trabecular.

O estrogênio age através de dois receptores, o α (ER α) e o β (ER β). O primeiro parece ser o mediador primário das ações desse hormônio sobre o esqueleto (5). Em nível celular, atua diretamente sobre a formação óssea, mediada por osteoblastos e osteócitos, aumentando a resposta a forças mecânicas iniciadas por estas próprias células. Além disso, estimula o sistema osteoprotegerina (OPG) e inibe a produção do receptor ativador do ligante fator nuclear-kB (RANKL) nas células do estroma e nos osteoblastos, protegendo o esqueleto da reabsorção óssea excessiva. Finalmente, exerce efeito direto sobre os osteoclastos, evitando sua diferenciação e acelerando sua apoptose, devido ao aumento da produção do fator de transformação β (TGF- β).

Na doença osteoporótica são encontrados inúmeros fatores de estímulo à reabsorção óssea, aumentando a expressão do RANKL nos osteoblastos e nos linfócitos T e, em alguns casos, diminuindo a expressão do OPG (6). A conseqüente diminuição da razão RANKL/OPG e a interação RANKL/RANK são eventos fundamentais para a diferenciação e a manutenção da atividade osteoclástica, ocorrendo perda brutal da arquitetura trabecular. Aliada a essa inversão da função celular, diversos autores mostram uma redução da população celular no esqueleto do idoso, mais especificamente do número de osteócitos nas lacunas do osso cortical (7-9). Utilizando amostras de cabeça do fêmur, Power et al. observaram aumento do fenômeno de apoptose nos osteócitos de pacientes com fratura do colo do fêmur (10). O surgimento

Pontos-chave:

- > Osteoporose é a doença metabólica mais comum do osso, ocorrendo em mais de 200 milhões de indivíduos no mundo;
- > Caracteriza-se por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido esquelético;
- > É uma doença silente, sendo o paciente normalmente assintomático até que ocorra uma fratura.

de microfraturas, resultante da inversão do turnover ósseo e do acúmulo de microdano, leva a mais apoptose dos osteócitos nas proximidades das regiões lesadas e, de forma cíclica, essas células, ao morrerem, emitem moléculas sinalizadoras, como RANKL e outras citocinas, propagando o dano ósseo e gerando macrofraturas (11).

Mecanismo de ação dos bifosfonatos orais

Atualmente, as drogas utilizadas no tratamento da osteoporose podem ser divididas em três categorias: as que inibem a reabsorção óssea (antirreabsortivas ou anticatabólicas), as que estimulam a formação óssea (anabólicas) e as que combinam os dois mecanismos de ação (agentes de dupla ação — *dual-acting bone agents* [DABAs]) (12).

A primeira droga aprovada para o tratamento da osteoporose nos EUA foi o alendronato, em 1995, e sua introdução no meio médico foi um verdadeiro divisor de águas no manejo da osteoporose (12). Os primeiros estudos sobre esse fármaco mostraram redução do risco de fratura em cerca de 50% das vítimas de traumas de baixa energia (13, 14). Posteriormente, mais três bifosfonatos foram aprovados para a osteoporose: o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico, todos com potenciais similares de redução de fraturas vertebrais e do quadril, quando administrados em doses adequadas (15-17).

Os bifosfonatos são análogos químicos estáveis do pirofosfato inorgânico e inibidores extremamente potentes da atividade osteoclástica. Existem duas classes de bifosfonatos: os nitrogenados (do qual fazem parte as drogas acima mencionadas) e os não nitrogenados. Os nitrogenados têm um mecanismo de ação similar entre eles, o que envolve a inibição seletiva da enzima farnesil difosfato sintase na via do mevalonato da biossíntese do colesterol. Isto resulta na redução da síntese de lipídios isoprenoides e em um bloqueio da prenilação das proteínas ligantes da guanosina trifosfato, o que interfere na ligação com os osteoclastos. Há redução da mobilidade e da função dessas células, com consequentes indução à apoptose osteoclástica e redução da reabsorção óssea.

No entanto, a perda da atividade osteoclástica mediada pelos bifosfonatos, claramente benigna na interrupção da doença osteoporótica, altera definitivamente o equilíbrio celular entre as células de formação e de reabsorção óssea, suprimindo o processo de remodelação. Embora a formação óssea pelos osteoblastos previamente existentes continue, essa não vai além de preencher locais de remodelação criados anteriormente pelos osteoclastos. Esse *biofeedback* negativo gerado pela inibição osteoclastogênica produz um efeito antirremodelante no esqueleto, o que deve ter relação direta com as fraturas atípicas atualmente vistas nos pacientes com longo tempo de uso contínuo dos bifosfonatos.

Fraturas atípicas do fêmur

Caracterização

Um aspecto importante e observado em todos os pacientes com esse tipo de lesão é o uso prolongado de algum dos bifosfonatos nitrogenados existentes no mercado. Não há história marcada de trauma local e os achados clínicos pré-lesionais são tênues, se não ausentes. É fundamental, entretanto, que todo paciente que refira dor ou desconforto na coxa seja radiografado, para a detecção de possível fratura atípica do fêmur.

Como os primeiros casos relatados ocorreram em usuários de alendronato, inicialmente pensava-se que somente essa droga estaria envolvida na gênese da fratura atípica do fêmur. Por esse motivo, durante um período essa lesão foi denominada “fratura do alendronato” (19). Posteriormente, outros estudos e relatos mostraram fraturas atípicas femorais com outros bifosfonatos orais e, mais recentemente, com o ácido zoledrônico, droga administrada por via intravenosa (20).

Radiograficamente, os achados são similares aos de uma fratura por estresse que se completa, incluindo espessamento da cortical lateral do fêmur, discreto esporão na cortical medial na área da fratura e pequeno ou mínimo desvio entre os fragmentos ósseos fraturados. Ocorrem geralmente na região subtrocantérica ou no terço proximal da diáfise do fêmur, apresentando traço simples, transversal ou oblíquo curto (21). Exames complementares por imagem,

A perda da atividade osteoclástica mediada pelos bifosfonatos, claramente benigna na interrupção da doença osteoporótica, altera definitivamente o equilíbrio celular entre as células de formação e de reabsorção óssea, suprimindo o processo de remodelação. Embora a formação óssea pelos osteoblastos previamente existentes continue, essa não vai além de preencher locais de remodelação criados anteriormente pelos osteoclastos.

como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), são úteis para a detecção da fratura no paciente que refere dor na coxa e apresenta radiografias simples típicas de hiperostose cortical, mas sem a presença de uma linha de fratura. Depois que a fratura se torna evidente à radiologia simples, tanto a TC quanto a RM perdem importância. A cintilografia óssea (CTO), durante muito tempo o padrão ouro na identificação precoce das fraturas por estresse, hoje praticamente não é mais usada, após o advento da RM. Apesar disso, em ocasiões em que a RM não esteja disponível ou diante de alguma contraindicação de seu uso a CTO deve ser solicitada.

Devido à presença da doença osteoporótica mesmo estando o paciente em tratamento com algum bifosfonato, existe uma grande confusão na diferenciação entre fratura atípica do fêmur e fratura por insuficiência (ou osteoporótica) do fêmur. No entanto, na maioria das vezes, essas fraturas diferem das osteoporóticas do fêmur em alguns aspectos cruciais, como o mecanismo de lesão e a localização e configuração do traço de fratura. Pensando numa forma de simplificar essa diferenciação, a Sociedade Americana para a Pesquisa Óssea e Mineral (American Society for Bone and Mineral Research — ASBMR) estabeleceu critérios maiores e menores para o diagnóstico das fraturas atípicas do fêmur (22). Na Tabela 1 podem-se encontrar esses critérios, conforme a descrição pelo grupo de estudo da ASBMR.

Todos os critérios maiores devem estar presentes para se caracterizar uma fratura atípica do fêmur, embora os autores não tenham incluído como critério maior o uso prolongado de algum bifosfonato (22). Unnanuntana et al. posteriormente propuseram achados clínicos e radiográficos para distinguir entre as fraturas atípicas e osteoporóticas do fêmur (21). Esses achados estão relacionados na Tabela 2.

Epidemiologia

Até o momento foram publicados mais de 25 relatos de casos e séries relacionados à fratura atípica do fêmur, assim como alguns estudos controlados e vários estudos maiores, usando registros nacionais e dados de estudo de fase III (21). Com base em re-

visão de radiografias e juntando as fraturas atípicas do fêmur completas e incompletas, estima-se que a incidência varie de 0,9 a 78 fraturas por 100 mil pessoas/ano. O grupo de estudo da ASBMR relata uma incidência de dois casos por 100 mil/ano após dois anos de uso de bifosfonatos, aumentando para 78 por 100 mil casos/ano depois de oito anos de uso (22). A maior incidência dessas fraturas tem sido observada em pacientes acima dos 65 anos de idade e com mais de cinco anos de uso de algum bifosfonato. Outros estudos mostraram o mesmo problema: que o risco de fraturas atípicas é maior entre usuários de bifosfonatos, aumentando conforme o seu uso se estende (23, 24).

Apesar de sua baixa prevalência, é importante considerar a presença de fratura atípica do fêmur incompleta no paciente que se queixa de dor persistente na coxa, que piora com o apoio do pé ao solo. Além disso, embora não seja a recomendação atual, o que torna a indicação potencialmente questionável, pode-se pensar em radiografar as coxas de todos os pacientes com mais de três a cinco anos de uso contínuo de bifosfonatos, mesmo que assintomáticos. Allison et al. estudaram as radiografias e, quando necessário, a RM da coxa de 110 pacientes assintomáticos, com idades entre 47 e 94 anos, tendo observado uma frequência de fraturas incompletas em 1,82% desta população (25).

Finalmente, é fundamental o rastreamento estrito do paciente, uma vez que 28% a 44,2% deles apresentam envolvimento bilateral (26).

Fisiopatologia

Até o momento não parece haver uma causa plenamente aceita para as fraturas atípicas do fêmur, mas supõe-se que a base para todas as alterações estruturais esteja relacionada à supressão intensa da remodelação óssea causada pelas drogas antirreabsortivas. Embora o aumento da remodelação óssea característico da doença osteoporótica predisponha à fragilidade óssea, a excessiva supressão da remodelação também pode elevar o risco de fratura. Dessa forma, a relação causa-efeito entre o uso de bifosfonatos e as fraturas atípicas do fêmur passa a

Pontos-chave:

- > Os achados são similares aos de uma fratura por estresse que se completa;
- > Ocorrem geralmente na região subtrocantérica ou no terço proximal da diáfise do fêmur, apresentando traço simples, transversal ou oblíquo curto;
- > Exames complementares são úteis na detecção da fratura no paciente que refere dor na coxa e apresenta radiografias simples típicas de hiperostose cortical.

encontrar justificativa nos mecanismos patológicos que envolvem os mesmos “vilões” vistos na osteoporose sem tratamento, quais sejam, o acúmulo de microlesões, a diminuição da variação espacial na distribuição da densidade mineral óssea e a diminuição da heterogeneidade do osso.

Além dos fatores intrínsecos, mediados pela inibição prolongada do remodelamento ósseo, outros podem estar implicados na gênese das fraturas atípicas do fêmur. Dentre os ditos fatores de risco extrínsecos, talvez o mais aceito atualmente seja a ação de cargas mecânicas assimétricas no fêmur. Anatomicamente, o fêmur apresenta uma angulação anterior e lateral, com raio longo de aproximadamente 10°. A observação de uma linha de fratura inicial na cortical ântero-lateral desse osso reforça essa consideração, principalmente porque as fraturas ditas atípicas têm sido relatadas especificamente na região subtrocantérica, local onde ocorrem as maiores cargas de tensão, e na diáfise femoral.

Opções de manejo

O manejo do paciente com fratura atípica do fêmur inclui a fixação da fratura e o início do tratamento médico. É condição *sine qua non* para o uso de bifosfonatos. A menos que haja qualquer contraindicação, como a existência de prótese de quadril ou arqueamento excessivo (geralmente em varo), o uso de dispositivos intramedulares rígidos e bloqueados é o padrão ouro de fixação da fratura do fêmur. O cirurgião ortopedista deve conhecer muito bem os implantes existentes, de modo a definir o melhor para cada situação. O estímulo da fresagem do canal medular é benéfico em qualquer fratura da diáfise do fêmur, mas essa deve ser feita com bastante técnica e cautela, pela inexistência, em muitos casos, de um canal medular de diâmetro adequado. O uso de placas longas, preferencialmente de bloqueio da cabeça do parafuso e buscando o princípio de estabilidade relativa, é uma opção aos implantes intramedulares.

Deve-se considerar a administração de um agente anabólico, como a teriparatida (hormônio paratireoide recombinante), e a suplementação com cálcio e vitamina D. Recentemente, Gomberg *et al.* relataram

Tabela 1: Critérios maiores e menores para o diagnóstico das fraturas atípicas do fêmur (*)

Critérios maiores	Critérios menores
Sem história marcada de trauma local ou trauma de baixa energia ^(†)	Espessamento do periósteo junto à cortical lateral
Fratura localizada em qualquer região distal ao trocanter menor e proximal à área supracondiliana	Espessamento generalizado das corticais do fêmur
Configuração transversa ou oblíqua curta	Sintomas prodrômicos
Fratura simples, não fragmentada	Associação com sintomas ou fratura bilateral
Esporão medial nas fraturas completas e envolvimento somente da cortical lateral nas incompletas	Evidência de retarde de consolidação
	Presença de comorbidades ou uso de algum(ns) medicamento(s) ^(‡)

^(*) Todos os critérios maiores, acompanhados ou não por algum dos critérios menores, são necessários para diagnosticar as fraturas atípicas do fêmur.

^(†) Trauma de baixa energia é definido como uma queda de uma altura de pé ou menos ao solo.

^(‡) Exemplos de comorbidades e medicamentos são, respectivamente: artrite reumatoide, raquitismo, osteomalácia e osteodistrofia renal; e bisfosfonatos, glicocorticoides e inibidores da bomba de prótons.

Fonte: Shane, E. *et al.* & American Society for Bone and Mineral Research. — *J. Bone Miner. Res.*, 2010.

um caso em que a associação de teriparatida com cálcio e vitamina D melhorou o metabolismo ósseo e a microarquitetura nos pacientes que utilizaram alendronato por 13 anos (27). No tratamento da doença osteoporótica, as doses preconizadas diárias são de 1.000 a 1.200mg de cálcio e de 800 unidades internacionais (UI) de vitamina D, o que parece insuficiente no manejo da fratura atípica do fêmur. A prescrição “aleatória” de doses mais elevadas de cálcio e vitamina D deve ser evitada, sendo necessário o aconselhamento de um endocrinologista para o ajuste correto das mesmas. Deve-se realizar investigação laboratorial ampla, incluindo os marcadores da função osteometabólica — como paratormônio, hormônio estimulante da tireoide, fosfatase alcalina, cálcio, fosfato e vitamina D — no sangue e algum fragmento do colágeno do tipo I (hidroxiprolina, piridinolina, NTx) na urina. Além disso, é fundamental identificar todas as doenças metabólicas ósseas subjacentes.

Tabela 2 – Achados clínicos e radiográficos comuns nas fraturas atípica e osteoporótica do fêmur

Característica	Achados clínicos e radiográficos comuns	
	Fratura atípica	Fratura osteoporótica
Associação com trauma	Sem trauma ou de baixa energia	Baixa energia
Pródromos	Dor na coxa	Nenhum
Localização (região)	Subtrocanterica ou diáfise femoral	Colo do fêmur ou intertrocanterica
Configuração da fratura	Transversa ou oblíqua curta	Oblíqua longa ou espiral
Fragmentação	Nenhuma	Possível
Morfologia da cortical	Relativamente espessada	Fina
Outros sinais	Reação perióstica localizada Retarde de consolidação	Osteopenia generalizada Canal medular alargado

Fonte: Unnanuntana, A. et al. — *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2013.

Após a cirurgia e o início das medidas terapêuticas adjuvantes é importante rastrear o paciente de modo estrito, uma vez que há previsão de lesão contralateral. Clinicamente, a presença de dor na coxa contralateral deve alertar o médico para a necessidade de investigação em busca de nova fratura atípica

do fêmur e, caso esta exista, mesmo que incompleta, de fixação profilática. Finalmente, deve-se lembrar do alto índice de não união nesse tipo de lesão, pois a falta de detecção precoce desse problema leva invariavelmente à falha mecânica do implante, dificultando sobremaneira um tratamento que já não estava a contento. Opções de tratamento para o retardo de consolidação incluem revisão da osteossíntese, reforço da osteossíntese (*augmentation*) e o uso de terapias farmacológicas sistêmicas e locais.

Conclusão

A fratura atípica do fêmur representa um novo padrão de lesão no paciente com doença osteoporótica em uso prolongado de bifosfonatos. Dor incipiente na coxa pode representar o único sintoma, denotando possivelmente a existência de um traço incompleto de fratura. O manejo da fratura atípica do fêmur inclui a sua fixação e o início do tratamento médico. A prescrição de alguma droga anabólica, como a teriparatida, é uma alternativa interessante tanto para o manejo da fratura atípica do fêmur quanto para a continuidade do tratamento da doença osteoporótica. O rastreamento estrito do paciente é fundamental para o sucesso do tratamento.

Referências

1. BONO, C.M. & EINHORN, T.A. — Overview of osteoporosis: Pathophysiology and determinants of bone strength. *Eur. Spine J.*, 12(Suppl. 2): 590-6, 2003.
2. LIN, J.T. & LANE, J.M. — Osteoporosis. A review. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 425: 126-34, 2004.
3. RECKER, R. et al. — Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J. Bone Miner. Res.*, 19(10): 1628-33, 2004.
4. PRESTWOOD, K.M. et al. — Ultralow-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: A randomized controlled trial. *JAMA*, 290: 1042-8, 2003.
5. RAISZ, L.G. — Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest.*, 115(12): 3318-25, 2005.
6. WEITZMANN, M.N. et al. — T cell activation induces human osteoclast formation via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand-dependent and-independent mechanisms. *J. Bone Miner. Res.*, 16(2): 328-37, 2001.
7. BURR, D.B. — Bone quality: Understanding what matters. *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 4: 184-6, 2004.
8. BURR, D.B. — Bone material properties and mineral matrix contributions to fracture risk or age in women and men. *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 2: 201-4, 2002.
9. GIORDANO, V.; GIORDANO, M. & KNACKFUSS, I. — Fatores de crescimento e diferenciação ósseos. Efeitos sobre o processo de consolidação de fratura: presente e futuro. *Rev. Bras. Med.*, 57: 1018-29, 2000.
10. POWER, J. et al. — Osteocyte lacunar occupancy in the femoral neck cortex: An association with cortical remodeling in hip fracture cases and controls. *Calcif. Tissue Int.*, 69: 13-9, 2001.

Obs.: As 17 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação à disposição dos interessados.

Endereço para correspondência:

Vincenzo Giordano
Rua Aristides Espínola
11/301, Leblon
22440-050
Rio de Janeiro, RJ