

Hormônio do crescimento humano e a perspectiva futura em Odontologia

Human growth hormone and the future perspective in Dentistry

Rogério Miranda Pagnoncelli*

Alexandre da Silveira Gerzson**

Renata Stifelman Camilotti***

Juliana Jasper****

Fernanda Böing*****

Resumo

Objetivo: este trabalho busca demonstrar, a partir de uma revisão da literatura, as possibilidades de utilização do hormônio de crescimento (GH) em tratamentos e procedimentos na área das ciências da saúde, e as perspectivas na Odontologia. Revisão de literatura: reconstruções ósseas são frequentes na rotina de cirurgias bucomaxilofaciais, indicadas em traumas de face, patologias, cirurgia ortognática e implantodontia. Biomateriais osteoindutores apresentam benefícios na realização de enxertos ósseos, devido à menor morbidade, à grande disponibilidade e à quantidade de materiais, além de maior aceitação pelo paciente. Os fatores de crescimento podem surgir como uma alternativa interessante na reconstrução de tecidos, destacando-se o GH, o qual é um regulador do crescimento e responsável pelo remodelamento ósseo, que tem um papel fundamental, exercendo efeito sobre os condrócitos, osteoclastos e osteoblastos. Atua, também, como um fator de crescimento produzido localmente, sendo secretado por diversos tipos de células. Na literatura, encontrou-se o uso de GH relacionado a reparo de fraturas ósseas, implantes dentários, regeneração óssea guiada, tratamento de nanismo de mulibrey, enxertos ósseos com biomateriais, reparo de feridas, preservação de alvéolo e em ATM. Considerações finais: os biomateriais estão presentes nas mais diversas reconstruções ósseas em Odontologia. Substitutos ósseos de diferentes origens são utilizados em grande volume na prática cirúrgica. O GH parece ser, em um futuro próximo, um impor-

tante contribuinte na evolução desse conceito. Dessa forma, pesquisas e testes de associação com outros biomateriais com características osteocondutoras, são de grande interesse para a área da Odontologia.

Palavras-chave: Hormônio do crescimento. Remodelação óssea. Fatores de crescimento. Cirurgia maxilofacial. Biomateriais.

Introdução

As reconstruções ósseas são frequentes na rotina de cirurgias bucomaxilofaciais, podendo ser indicadas em traumas de face, patologias, cirurgia ortognática e diversas situações em Implantodontia.

Os enxertos autógenos, devido à sua capacidade osteogênica, osteoindutora e osteocondutora, mesmo causando maior morbidade pós-operatória e apresentando limite quanto à quantidade de osso disponível, ainda são a melhor alternativa para reconstruções ósseas nos maxilares, sendo considerados “padrão ouro”¹. Apesar de perderem a sua vitalidade celular, sofrem revascularização e incorporam-se ao sítio receptor, permitindo a instalação de implantes dentários².

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v19i3.3613>

* Professor Doutor dos cursos de Graduação em Odontologia, *Lato Sensu e Stricto Sensu* de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

** Professor da Faculdade de Odontologia da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra), Canoas, RS, Brasil; doutorando em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF) na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

*** Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF) e mestranda em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

**** Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF); mestranda em Estomatologia Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

***** Mestra em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

O uso de substitutos ósseos, xenógenos e aloplásticos, associados ao uso ou não de membranas absorvíveis com o objetivo de barreira em enxertos ósseos de seio maxilar, preservação de alvéolo pós-exodontia, regeneração óssea guiada (ROG) e como materiais de preenchimento em implantes imediatos pós-exodontia, estão bem documentados na literatura com indicações e resultados previsíveis³⁻⁹.

Um biomaterial osteoindutor seria de grande benefício para a realização de enxertos ósseos, pois as vantagens inerentes a essa atividade, estariam associadas à menor morbidade, à disponibilidade de grandes quantidades de material e à maior aceitação pelo paciente. Nesse contexto, os fatores de crescimento podem surgir como uma alternativa interessante na reconstrução de tecidos.

Moléculas osteoindutoras são caracterizadas por sua habilidade em promover a formação óssea. As moléculas osteoindutoras, em sua grande parte, são citocinas, as quais constituem proteínas extracelulares ou peptídeos, que medeiam a sinalização de uma célula para outra. As proteínas morfogenéticas ósseas e alguns fatores de crescimento e diferenciação celular são exemplos de citocinas osteoindutoras¹⁰.

Esta revisão de literatura tem por objetivo demonstrar as possibilidades de utilização do GH em tratamentos e em procedimentos na área das ciências da saúde e as perspectivas na Odontologia.

Revisão de literatura

Dentre os fatores de crescimento (GFs), destaca-se o hormônio do crescimento *growth hormone* (GH), que é um regulador fundamental do crescimento ósseo pós-natal e do remodelamento ósseo. Na infância e na puberdade, há um grande aumento na massa óssea via formação óssea endocondral. Observa-se, ainda, um aumento gradual na massa óssea até se atingir um pico, em torno de 20 a 30 anos de idade¹¹.

Subsequentemente, a massa óssea vai diminuindo, de maneira acelerada, nas mulheres após a menopausa. O remodelamento ósseo é regulado pelo balanço entre a reabsorção e a formação óssea. Nesse processo, o GH tem um papel fundamental. Esse hormônio exerce efeito sobre os osteoclastos e, mais acentuadamente, sobre os osteoblastos, criando a base teórica para o seu possível efeito de anabolismo no esqueleto¹¹⁻¹⁴.

Dentre as principais ações metabólicas do GH destacam-se o aumento do anabolismo de proteínas, do catabolismo de ácidos graxos e a redução da utilização de glicose como fonte de energia. Assim, esse hormônio é um poupador de aminoácidos. No tecido ósseo, observa-se que a sua ação promove a deposição aumentada de proteínas pelos condrócitos em osteoblastos¹⁵.

O hormônio do crescimento (GH) é um peptídeo com 191 aminoácidos secretado pela glândula pituitária anterior¹⁶⁻¹⁹, que estimula o processo de crescimento, atuando como um regulador metabólico e mitogênico. Esse hormônio afeta o desenvolvimento de vários órgãos e tecidos como o fígado, os rins, os músculos e os ossos^{1,3}. Seus efeitos são mediados principalmente pelo fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I)¹⁶⁻²⁵, um peptídeo de setenta aminoácidos que é sintetizado em quase todos os tecidos, mas fundamentalmente no fígado e no tecido condral sob estimulação do GH.

O GH é uma das substâncias que regulam o crescimento e a remodelação óssea *in vivo*¹⁸, podendo também atuar como um fator de crescimento produzido localmente, sendo secretado por vários tipos de células, exercendo efeitos endócrinos, assim como parácrinos e autócrinos^{16,21}. O GH é capaz de estimular o crescimento ósseo por meio da estimulação direta dos condrócitos e dos osteoblastos, tanto *in vivo* como *in vitro*^{18,20}. Tal hormônio é considerado um dos principais reguladores sistêmicos do crescimento longitudinal do osso que aumenta, também, a síntese do IGF-I e do IGF-II, que estimula a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos⁵. Consequentemente, é capaz de estimular a síntese de proteínas, aumentar a remodelação e a mineralização óssea^{18,22}. O GH tem efeitos cruciais no crescimento longitudinal de crianças e adolescentes, e sua deficiência em adultos tem sido associada à perda óssea e ao aumento do risco de fraturas. Ao contrário disso, em pacientes com acromegalia, um aumento da massa óssea e uma diminuição do risco de fraturas têm sido observados. Em crianças com retardo de crescimento pré-natal, diagnosticadas com nanismo de *Mulibrey* (músculo-fígado-cérebro-olho), observou-se deficiência parcial de GH. Um estudo comprovou que tratamento com GH nesses indivíduos foi seguro e melhorou o crescimento em curto prazo²³.

A hipótese que se tem é de que o GH deve apresentar uma importância no reparo de fraturas. Alguns estudos em animais têm demonstrado que esse hormônio estimula a formação óssea, enquanto outros mostram que não existe tal resposta. Essa discrepância é explicada pela variedade de métodos experimentais realizados, pelas diferentes dosagens de GH e pelas várias espécies animais utilizadas²⁶.

Discussão

Perspectivas da utilização do GH na Odontologia

Em estudos passados, foi observado que a administração local do GH, quando liberado a partir de um biomaterial carreador tipo fosfato, é capaz de melhorar o processo de substituição do biomaterial por osso, pela aceleração do processo de remodelação

óssea²³. Avaliou-se que a administração local do GH, como uma dose única no momento cirúrgico do implante, pode acelerar o processo de osseointegração¹⁶.

Realizou-se um estudo em porcos, avaliando o reparo de feridas, administrando-se o GH localmente, o que revelou que há um maior aumento na produção do IGF-I e de colágeno tipo 1 no grupo experimental quando comparado ao grupo controle, sugerindo que o tratamento local com GH efetivamente acelera o reparo²². Na área médica, há uma linha que preconiza o uso de fatores de crescimento (BMPs) em fraturas de tíbia, por exemplo. Sustenta-se que esses fatores são uma alternativa ao uso de enxertos, exceto o autógeno, pois esses exerceriam a função de osteoindução nesses casos. Sugere-se o seu uso em reconstruções de grandes defeitos, inclusive²⁷.

Nesse contexto, podemos pensar que o GH possa ter uma ação interessante nas fraturas do complexo bucomaxilofacial principalmente em situações com perda de substância. Pesquisas, nessa área, poderiam contribuir significativamente para um maior esclarecimento dessa questão.

Em um estudo em cães, após avaliarem histologicamente o efeito do uso do GH ao redor de implantes colocados imediatamente em alvéolos pós-exodontia, concluíram que a densidade óssea foi maior e com uma melhor orientação das fibras colágenas no sítio em que o GH foi administrado²⁸.

Em situações de implante em alvéolo pós-exodontia, os padrões de remodelação óssea e procedimentos cirúrgicos reconstrutivos para a manutenção dos níveis ósseos são bastante discutidos na literatura com indicações de preenchimento do *gap* entre implante/alvéolo dentário⁷; ou preservação do alvéolo após a exodontia⁶ com substitutos ósseos e membranas de colágeno, que são alternativas de tratamento frequentemente recomendadas. A utilização do GH poderia ser uma alternativa coadjuvante em implantes dentários, reconstruções de alvéolo e outros procedimentos reconstrutivos, tais como enxertos em bloco de seio maxilar, interposicionais, e outras aplicações de regeneração óssea guiada.

Em estudo de 2009, autores mostraram que a aplicação tópica de 4UI de GH na superfície de implantes apresentou um aumento na formação óssea. Isso pode ser interpretado como um efeito direto do hormônio em células progenitoras mesenquimais, estimulando linhagens de osteoblastos. Sugere-se que o efeito positivo se dá durante o processo de integração óssea precoce. Assim, a possibilidade de aplicação do GH, no momento da inserção dos implantes, poderia potencializar a previsibilidade do tratamento. Ainda, há a necessidade de avaliar no caso de GH, o seu uso na presença de doença periodontal²⁹.

Outro trabalho, evidenciou melhores resultados de defeitos ósseos críticos tratados com biomaterial associado ao GH. Foram realizados defeitos ósseos em cães e o grupo do TCP (biomaterial) associado ao GH mostrou melhores resultados e estrutura na

formação óssea, sugerindo ser uma opção em casos de regeneração óssea guiada³⁰.

A ação do hormônio do crescimento tem sido estudada em articulações e vem demonstrando bons resultados³¹⁻³³. Na ATM, a aplicação intra-articular de fatores de crescimento demonstraram boa capacidade de regeneração cartilaginosa dos espécimes³⁴, porém não há relato da utilização de GH na articulação temporomandibular em estudos clínicos.

O tratamento com GH está indicado em todo indivíduo que apresentar deficiência da produção de GH pela hipófise, independentemente da faixa etária. O médico endocrinologista pode utilizar o tratamento com o hormônio, de forma benéfica, em situações de deficiência de GH com início na infância (nanismo hipofisário) ou na vida adulta, em consequência de alguma alteração sistêmica ou após um tumor na hipófise por exemplo, entre outras situações^{13,14}.

O tratamento com GH é feito por meio de injeções diárias, aplicadas ao deitar, por via subcutânea ou por inalador nasal. Quando bem indicado e sob orientação médica é bem tolerado, sem maiores complicações ou efeitos adversos¹³.

Como uma consideração geral, hormônios utilizados em níveis fisiológicos produzem efeitos benéficos com poucos efeitos adversos. Em casos de suplementação com HGH, em altas doses e por longos períodos de tempo, pode-se induzir à acromegalia, à hipoglicemia (baixa concentração de açúcar no sangue), à disfunção hepática e à trigliceridemia aumentada (aumento do risco para doenças vasculares)¹⁴. Mas em nenhum dos estudos experimentais para uso em Odontologia tem-se relatado tais efeitos.

Em Odontologia, a utilização do GH seria associado com um biomaterial, em dose única e de aplicação local, o que reduz ainda mais o risco de efeitos adversos.

Nos últimos anos, várias substâncias têm sido usadas para melhorar a resposta do reparo ósseo em enxertos ósseos e na osseointegração. Proteína morfogenética, fatores de crescimento e, mais recentemente hormônios, tais como, o GH. Autores demonstraram que o uso local de GH foi capaz de melhorar a resposta óssea em implantes colocados em tíbias de coelho jovem em um nível estatisticamente significativo¹⁶.

Considerações finais

Os biomateriais estão presentes nas mais diversas reconstruções ósseas em Odontologia, sendo aplicados com muita frequência em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial e Implantodontia. Substitutos ósseos de diferentes origens, sintéticos ou naturais, xenógenos ou homogêneos, membranas de colágeno para barreira e substitutos de tecidos moles são utilizados, em grande volume, na prática cirúrgica.

Os fatores de crescimento e osteoindutores são os próximos a serem incorporados na rotina do cirurgião-dentista e, para isso, é necessário um maior número de pesquisas, a fim de sustentar protocolos clínicos.

Um biomaterial que além de ter atividade osteocondutora possa ser osteoindutor e de fácil aplicação seria de grande utilidade. O GH parece ser, em um futuro próximo, um importante contribuinte na evolução desse conceito. Dessa forma, pesquisas e testes de associação com outros biomateriais com características osteocondutoras (arcabouço) são de grande interesse para a Odontologia.

Abstract

Objective: this study aims to demonstrate, based on a literature review, the possibilities of using GH in treatments and procedures in the field of health sciences, and perspectives in Dentistry. Literature review: bone reconstructions are common in oral and maxillofacial surgery routines, indicated in facial trauma, pathology, orthognathic surgery, and Implantology. Osteoinductive biomaterials present benefits in the performance of bone grafts due to lower morbidity, wide availability and quantity of materials, and greater patient acceptance. Growth factors may emerge as an interesting alternative in the reconstruction of tissues, highlighting the growth hormone (GH), a regulator of bone growth and remodeling, which plays a key role affecting chondrocytes, osteoclasts, and osteoblasts. It also acts as a growth factor, locally produced and secreted by several cell types. Literature showed the use of GH related to bone fractures repairing, dental implants, guided bone regeneration, Mulibrey nanism treatment, bone grafts with biomaterials, wound repair, socket preservation, and in Temporomandibular Joint. Final considerations: biomaterials are present in several bone reconstructions in Dentistry. Bone substitutes from different origins are extensively used in surgical practice. The GH seems to be, in the near future, an important contributor to the evolution of this concept. Thus, research and testing of association with other biomaterials with osteoconductive features are of great interest in Dentistry.

Keywords: Growth hormone. Bone remodeling. Growth factor. Maxillofacial surgery. Biomaterials.

Referências

1. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ. Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11(1):26-34.
2. Paleckis LGP, Picosse LR, Vasconcelos LW, Carvalho PSP. Enxerto ósseo autógeno: por que e como utilizá-lo. *Implant News* 2005; 2(4):369-74.
3. Hämmerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontology* 2000, 2003; (33):36-53.
4. Froum AJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow D. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6 to 8 month postsurgical assesment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28(3):273-81.
5. Buser D. 20 years of guided bone regeneration in implant dentistry, 2010. 2. ed. New Malden: Quintessence Publishing Co Ltd; 2009.
6. Mardas N, Chadha V, Donos N. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2010; 21(7):688-98.
7. Araújo M, Linder E, Lindhe J. Bio-Oss Collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6-month study in the dog. *Clin Oral Impl Res* 2011; 22:1-8.
8. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(1):114-20.
9. Lindgren C, Mordenfeld A, Hallman M. A prospective 1-year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with synthetic biphasic calcium phosphate or deproteinized bovine bone. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14(1):41-50.
10. Yoon ST, Boden SD. Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395:33-43.
11. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11. ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
12. Eriksen EF, Kassen M, Langdahl B. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodeling. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:225-34.
13. Varkey M, Gittens SA, Uludag H. Growth factor delivery for bone tissue repair: an update. *Expert Opin Drug Deliv* 2004; 1(1):19-36.
14. Simpson AH, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88 (6):701-5.
15. Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, Alquiza M, RaunK, Kappelgard A, et al. Homologous growth hormone accelerates bone healing: a biomechanical and histological study. *Bone* 2003; 33:628-37.
16. Tresguerres IF, Blanco L, Clemente C, Tresguerres JA. Effects of local administration of growth hormone in peri-implant bone: an experimental study with implants in rabbit tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(6):807-11.
17. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med* 2002; 41(1):7-13.
18. Yang S, Cao L, Cai S, Yuan J, Wang J. A systematic review of growth hormone for hip fractures. *Growth Horm IGF Res* 2012; 22(3):97-101.
19. Litsas G. Growth hormone therapy and craniofacial bones: a comprehensive review. *Oral Dis* 2013; 19(6):559-67.
20. Livne E, Laufer D, Blumenfeld I. Comparison of in vitro response to growth hormone by chondrocytes from mandibular condyle cartilage of young and old mice. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(1):62-67.
21. Hajjar D, Santos MF, Kimura ET. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors I and II in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Arch Oral Biol* 2003; 48(9):635-42.
22. Kim SH, Heo EJ, Lee SW. The effect of topically applied recombinant human growth hormone on wound healing in pigs. *Wounds [periódico online]* 2009 [Citado 2009 Jun. 1]; 21(6): 158-63. Disponível em URL: <http://www.woundsrese->

arch.com/files/wounds/pdfs/Kim_pA2_W07_Staff.pdf Karlberg N, Jalanko H, Lipsanen-Nyman M. Growth and growth hormone therapy in subjects with mulibrey nanism. *Pediatrics* 2007; 120(1):e103-11.

23. Guicheux J, Gauthier O, Aguado E, Pilet P, Couillaud S, Jegou D, et al. Human growth hormone locally released in bone sites by calcium-phosphate bio-material stimulates ceramic bone substitution without systemic effects: a rabbit study. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4):739-48.
24. Ramirez-Yañez GO, Young WG, Daley TJ, Waters MJ. Influence of growth hormone on the mandibular condylar cartilage of rats. *Arch Oral Biol* 2004; 49(7):585.
25. Raschke M, Rasmussen MH, Govender S, Segal D, Suntum M, Christiansen JS. Effects of growth hormone in patients with tibial fracture: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(3):341-51.
26. Giannoudis PV, Dinopoulos HT. Autologous bone graft: when shall we add growth factors? *Orthop Clin North Am* 2010; 41(1):85-94.
27. Hossam Eldein AM, Elghamrawy SH, Osman SM, Elhak AR. Histological evaluation of the effect of using growth hormone around immediate dental implants in fresh extraction sockets: an experimental study. *Implant Dent* 2011; 20(1):47-55.
28. Gomes-Moreno G, Cutando A, Arana C, Worf CV, Guardia J, Muñoz F, et al. Peña The effects of growth hormone on the initial bone formation around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24(6):1068-73.
29. Weng D, Poehling S, Pippig S, Bell M, Richter EJ, Zuhr O, et al. The effects of recombinant human growth/differentiation factor 5 (RhGDF-5) on bone regeneration around titanium dental implants in barrier membrane protected defects: a pilot study in the mandible of beagle dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24(1):31-7.
30. Halbrecht J, Carlstedt CA, Parsons JR, Grande DA. The influence of growth hormone on the reversibility of articular cartilage degeneration in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 259:245-55.
31. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler, Schmidmaier AG, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects: a preliminary study in micropigs. *Bone* 2003; 32(5): 457-67.
32. Man C, Zhu S, Zhang B, Hu J. Protection of articular cartilage from degeneration by injection of transforming growth factor-beta in temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 103(3):335-40.
33. Suzuki T, Bessho K, Fujimura K, Okubo Y, Segami N, Iizuka T. Regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3):201-6.
34. Takafuji H, Suzuki T, Okubo Y, Fujimura K, Bessho K. Regeneration of articular cartilage defects in the temporomandibular joint of rabbits by fibroblast growth factor-2: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36(10):934-37.

Endereço para correspondência:

Rogério Miranda Pagnoncelli
Av. Ipiranga, 6681 - Bairro Partenon
90619-900 Porto Alegre-RS
Fone: (51) 9964 6524
(51) 3337 1526
E-mail: rogerio.pagnoncelli@puccrs.br
rogeriomiranda@correios.com.br

Recebido: 10/11/2013. Aceito: 25/11/2014.