

# OSTEONECROSE POR USO DE BISFOSFANATOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Mayara Miranda da Silva Vasconcelos<sup>1</sup>

Marcella Cavalcanti Villa Bela<sup>2</sup>

Ana Paula Veras Sobral<sup>3</sup>

Odontologia



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

## RESUMO

Os bisfosfanatos são utilizados no tratamento de alguns tipos de câncer, osteoporose, e atualmente estudos mostram que alguns pacientes após o uso destes apresentam complicações quando é administrada por via intravenosa ou oral, e por período maior que 03 anos, tal complicação atingindo tecidos ósseos é denominada de osteonecrose, esta pode ocorrer nos maxilares. Ainda não se sabe ao certo como a osteonecrose se desenvolve e qual o tratamento mais adequado. Neste estudo, foram selecionados artigos onde o critério de inclusão foi obter casos de osteonecrose por bisfosfanato e observar suas características clínicas e radiológicas, além de entender a importância na orientação do paciente que já fez ou faz o uso do bisfosfanato. O objetivo do trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito do uso de bisfosfanatos no tratamento de alguns tipos de câncer e osteoporose e sua relação com o desenvolvimento da Osteonecrose. Foi realizada revisão sistemática onde dentre 1.684 estudos envolvendo os bisfosfanatos foram selecionados 26 estudos de acordo com os critérios de inclusão/exclusão. Os 26 estudos foram realizados: ensaios clínicos randomizados, relatos de caso, revisão de literatura e revisão sistemática. Os resultados destes estudos foram analisados levando seguinte conclusão: o maior número de casos de osteonecrose por bisfosfanatos está frequentemente relacionado ao uso mensal por via intravenosa em um período maior que 03 anos. Não se sabe ao certo qual a melhor opção de tratamento nos casos de osteonecrose, mas é importante que o cirurgião-dentista tenha conhecimento do

uso desses fármacos para que se possa prevenir o desenvolvimento da osteonecrose antes da realização de procedimentos clínicos invasivos.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Osteonecrose, Mandíbula, Maxila, Bisfosfanato.

## **ABSTRACT**

The bisphosphonates are used in the treatment of some cancers, osteoporosis, and currently studies show that some patients after these have complications when administered intravenously or orally, for a period greater than 03 years, this complication affecting bone tissue is called osteonecrosis, this may occur in the jaw. Still not sure how osteonecrosis develops and what the most appropriate treatment. In this study, items were selected where the inclusion criteria was to obtain cases of osteonecrosis by bisphosphonates and observe their clinical and radiological features, and understand the importance in guiding the patient who has made or makes use of bisphosphonates. The objective is to conduct a systematic review of the literature regarding the use of bisphosphonates in the treatment of some cancers and osteoporosis and its relationship with the development of osteonecrosis. systematic review was conducted where among 1,684 studies involving bisphosphonates were selected 26 studies according to the inclusion / exclusion. The 26 studies were conducted: randomized controlled trials, case reports, literature reviews and systematic review. The results of these studies were analyzed taking the following conclusion: the highest number of cases of osteonecrosis by bisphosphonates is often related to the monthly use intravenously over a period greater than 03 years. No one knows for sure what the best treatment option for osteonecrosis, but it is important that the dentist is aware of the use of these drugs so that you can prevent the development of osteonecrosis before performing invasive medical procedures.

## **KEYWORDS**

Osteonecrosis. Mandible. Jaw. Bisphosphonates

## **1 INTRODUÇÃO**

Os bifosfanatos são um grupo de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças malignas e osteoporose. Eles agem como inibidores da reabsorção óssea, promovendo inibição dos osteoclastos e osteoblastos, apoptose dos osteoclastos, assim como interferindo na angiogênese (ADORNATO et al., 2007). Apesar de proporcionar grandes benefícios para o tratamento de Câncer de mama, próstata, renal, mieloma múltiplo e para o tratamento da oestoporose, podem apresentar complica-

ções associadas ao seu uso, dentre elas a osteonecrose (YUTANI et al., 2013).

A osteonecrose ocorre quando por algum motivo o osso perde a sua vascularização e necrosa, ou perde a sua capacidade funcional. Segundo Marx, em 2003, os primeiros casos de osteonecrose foram relatados após o uso do bisfosfanato, o qual apresentava como característica de osso necrótico exposto sem cicatrização por oito semanas ou mais em pacientes oncológicos. A partir desses casos, os cirurgiões bucomaxilofaciais passaram a associar osteonecrose dos maxilares ao uso do bisfosfanato (BROZOSKI, 2012).

A etiopatogenia da osteonecrose por bisfosfanatos ainda é desconhecida. O que se sabe é que o maior número de casos de osteonecrose foi confirmado após o uso da droga por via endovenosa (BROZOSKI, 2012). De acordo com Barrier (2010) o maior número de casos de osteonecrose nos maxilares ocorre após procedimentos invasivos como exodontia.

Os sintomas mais intensos relatados pelos pacientes são: dor intensa, mobilidade dental sem doença periodontal e/ou trauma dental, aumento de volume, eritema, ulceração e fístula sinusal. Nesse caso, o tempo médio para que possa haver algum tipo de exposição óssea necrótica é em média três anos.

Os pacientes com osteonecrose normalmente apresentam aspectos radiográficos caracterizado por aumento da radiopacidade sem evidências clínicas; essa alteração ocorre em áreas de crista óssea alveolar. Em radiografias panorâmicas observa-se radiopacidade na porção das cristas alveolares. Nos casos mais graves visualizam-se áreas radiolúcidas mal delimitadas com aspecto de roído de traça, podendo ou não conter sequestros ósseos (NEVILLE et al., 2009).

O objetivo do trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito do uso de Bifosfanatos no tratamento de alguns tipos de câncer e osteoporose e sua relação com o desenvolvimento da osteonecrose nos maxilares.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado seguindo os critérios estabelecidos pelo guia PRISMA e-2012 (MOHER et al., 2009).

Os autores elaboraram as respostas para o quesito PICO e procuraram seguir revisões sistemáticas recentemente publicadas (WELCH *et al.*, 2012).

### 2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos selecionados para esta análise seguem os critérios estabelecidos pelo índice PICO:

**População:** pacientes que receberam tratamentos com Bifosfanato;

**Intervenção:** pacientes que receberam doses de Bifosfanato para tratamento de neoplasia maligna;

**Comparação:** pacientes que fizeram uso de Bifosfanato no protocolo quimioterápico para neoplasia maligna desenvolveram osteonecrose;

**Desfecho (Outcome):** principais resultados de osteonecrose em decorrência do uso de Bifosfanato.

Os critérios de inclusão foram determinados da seguinte forma:  
Estudos publicados em língua Inglesa e Portuguesa;  
Estudos de acompanhamento de pelo menos 12 meses;  
Estudos clínicos controlados e randomizados, ou estudos prospectivos, com pelo menos cinco anos de controle dos pacientes, ou estudos retrospectivos.

## 2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Os autores fizeram uma busca nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BBO/BVS). Estas pesquisas foram realizadas para artigos publicados até 15 de Dezembro de 2015. Todos os estudos identificados pelos critérios de inclusão foram analisados.

## 2.3 BUSCA

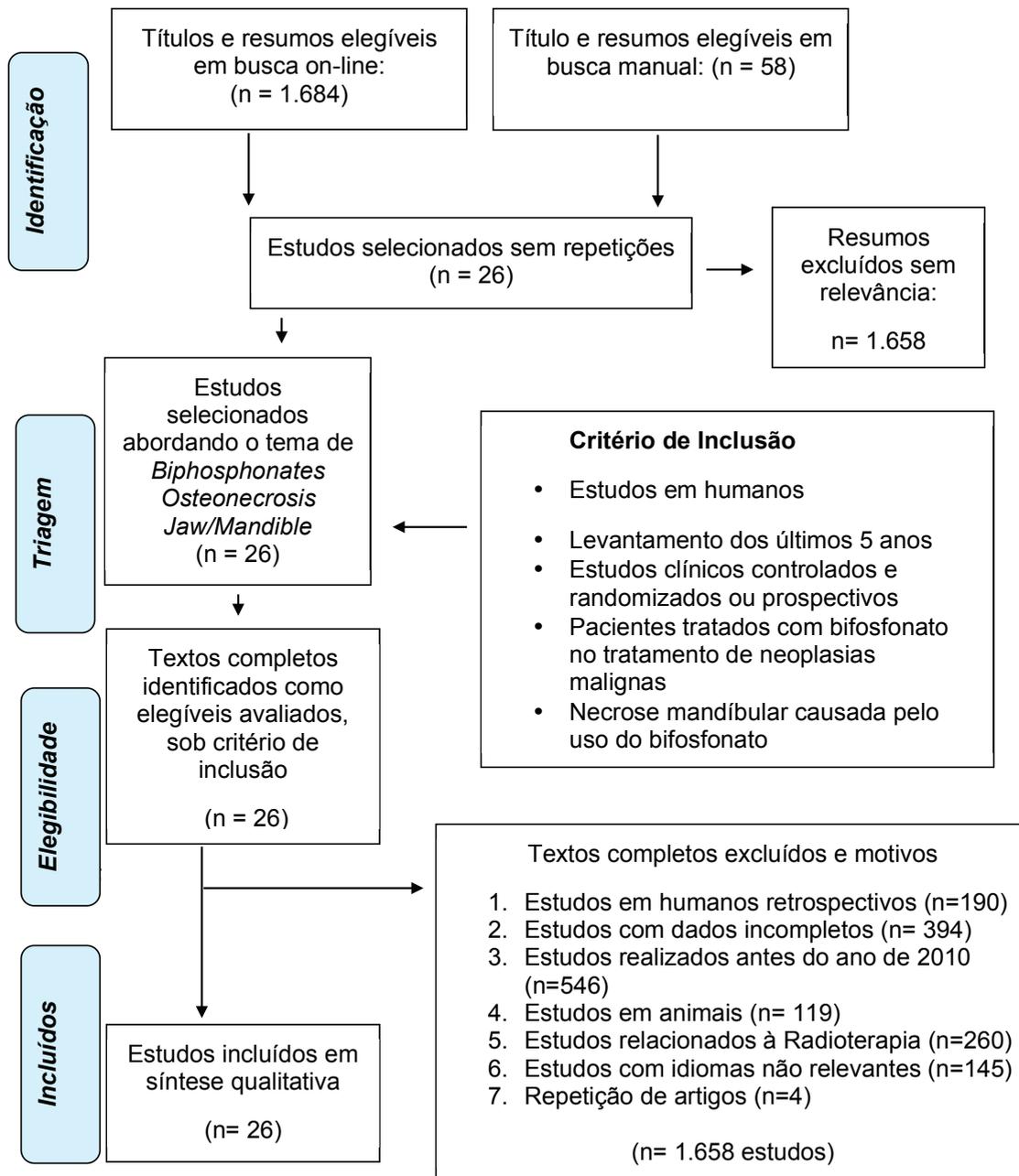
Os operadores booleanos utilizados foram: "Malignant Neoplasm", "Osteonecrosis", "Biphosphonates", "Mandible", "Maxilla/Jaw" de acordo com o DeCS e, os uni-termos foram: "Neoplasm Mandible" [DeCS Terms] AND "Osteonecrosis Jaw Biphosphonates" [DeCS Terms] AND "Biphosphonates Osteonecrosis Mandible Neoplasms" OR "Biphosphonates Osteonecrosis Jaw Neoplasms" [DeCS Terms] AND "Neoplasms Osteonecrosis Jaw" [DeCS Terms].

## 2.4 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A procura dos estudos foi organizada independentemente por dois revisores previamente calibrados (M.M.S.V. - M.C.V.B.) por um terceiro revisor (A.P.V.S.). Todos os títulos e resumos de trabalhos avaliados como elegíveis foram separados e analisados completamente.

O detalhamento da seleção dos estudos para revisão sistemática está representado na Figura 1, conforme recomendado na literatura.

Figura 1 – Fluxograma dos estudos selecionados e excluídos para revisão sistemática



Fonte: Dados da pesquisa.

## 2.5 ITENS DE DADOS

Os autores realizaram uma busca nos periódicos específicos da área: *Rev. Stomatol Chir Maxillofacial*; *Rev. Bras. Reumatol*; *The New Zealand dental journal*; *Journal Craniomaxillofacial Surgery*; *Journal Oral Pathol Med*; *Journal Can Dental Association*; *European review for medical and pharmacological sciences*; *Rev. Bras. Reumatol*; *Journal of preventive medicine and hygiene*; *Anticancer re-seach*; *Journal of Oral and Maxillofacial Sugery*; *Internetonal Journal of Clinical and Experimental Medicine*; Arquivos Brasileiros de endocrinologia e metabologia; *Anticancer reseach*; *Oncol. Rev*; *Journal of Cancer reseach and Clinical Oncology*; *Archives of Medical Science (AMS)*; *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of Noth America*; *Journal Oral Maxillofacial Surgery*; *Oral surgery, Oral medicine*; *Oral pathology and Oral radiology*; *Dental Press J. Orthod.*; *Internetonal Journal of Clinical and Experimental Medicine*.

Os dados extraídos de cada estudo foram agrupados da seguinte forma: 1) Ano de publicação; 2) Autor; 3) Título; 4) Tipo de Artigo, 5) Base de Dados; entre 2010 e 2015 (APÊNDICE 1).

## 3 RESULTADOS

As pesquisas nas bases de dados revelaram 1.684 artigos e a pesquisa manual permitiu um total de 58 artigos analisados (FIGURA 1). Uma revisão detalhada dos resumos e títulos permitiu a seleção de 26 artigos. Após análise dos critérios de inclusão 1.658 estudos foram excluídos (FIGURA 1).

### 3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Em uma análise dos 58 estudos selecionados destes, compreendidos no período de 2010 a 2015, 26 foram ensaios clínicos randomizados, 08 estudos consideram Relatos de caso, 15 são estudos de Revisão de Literatura e, por fim, 03 estudos são Revisão Sistemática.

### 3.2 SELEÇÃO DE PACIENTE

As pesquisas incluíram como critério de seleção pacientes que fizeram uso do Bisfosfanato seja para o tratamento da osteoporose ou para o tratamento de alguma neoplasia maligna, que desenvolveram osteonecrose dos maxilares.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que não precisaram fazer o uso do Bisfosfanato durante o tratamento, ou os que fizeram por pouco tempo e não desenvolveram osteonecrose nos maxilares.

### 3.3 NÚMERO DE PACIENTES QUE FORAM TRATADOS COM BISFOSFANATO, INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

De acordo com os trabalhos analisados, 439 pacientes submetidos ao tratamento com bisfosfanato desenvolveram osteonecrose. Nos casos apresentados, os bisfosfanatos foram usados para o tratamento de doenças como câncer de mama, próstata, renal, mieloma múltiplo e da osteoporose.

### 3.4 ADMINISTRAÇÃO TERAPÊUTICA DO BISFOSFANATO

Os estudos analisados mostram que o uso do bisfosfanato intravenoso (I.V) mensal ou por um período maior de três anos, podem vir a causar osteonecrose dos maxilares.

### 3.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A osteonecrose por bisfosfanato acomete geralmente pacientes com mais de 65 anos e que fazem o uso da droga por via intravenosa em um período maior de três anos. Junto a fatores de risco locais como cirurgia oral, colocação de implantes dentais, exodontias e próteses mal adaptadas. Tendo maior incidência em região posterior da mandíbula. Pode ser diagnosticada após observar exposição do osso necrótico, podendo permanecer por semanas, sendo assintomático, com o risco de tornar-se sintomático caso haja alguma inflamação ou infecção (PASSERI et al., 2011).

### 3.6 TRATAMENTO REALIZADO PARA OSTEONECROSE E ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES

Para um melhor resultado no tratamento dos pacientes com osteonecrose, a *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* propôs como tratamento para os casos de exposição óssea assintomática:

Orientação ao paciente, bochecho com soluções bactericidas; e para os casos de exposição óssea sintomática: Orientação ao paciente, bochechos com soluções bactericidas, antibioticoterapia, desbridamento ósseo superficial e acompanhamento criterioso. Nos casos em que haja exposição óssea com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar osteólise, estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou fraturas patológicas e fistulas extraorais, a opção de tratamento seria: Orientação ao paciente, bochechos com soluções bactericidas, cirurgias paliativas e acompanhamento criterioso.

Tendo como melhor opção a prevenção. Como prevenção também pode ser proposto um teste CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) que é um marcador de remodelação óssea usado para medir o nível da atividade metabólica do tecido ósseo em pacientes com osteoporose, podendo ser utilizado para avaliar o risco de desenvolvimento da osteonecrose, fazendo com que o médico possa suspender o uso do bisfosfanato no caso do paciente necessitar de algum procedimento invasivo, este nível deve ter valor inferior a 150pg/mL, podendo assim, haver a suspensão do fármaco por um período de 4 a 6 meses. Assim, o cirurgião-dentista fica permitido de realizar o procedimento necessário. Porém, o recomendado é que o paciente passe por avaliação do cirurgião-dentista e realize todos os procedimentos invasivos necessários, antes do uso do bisfosfanato.

#### 4 DISCUSSÃO

Os bisfosfanatos têm sido utilizados no tratamento de alguns tipos de câncer e osteoporose. A administração desta droga conjuntamente a outros fatores externos (hábito de fumar, má higienização), internos (cirurgia oral, colocação de implantes, exodontias, próteses mal adaptadas) e intrínsecos ao paciente (diabetes) pode levar a osteonecrose. A ocorrência da osteonecrose por bisfosfanato também está associada à via de administração, podendo ser administrados por via oral ou intravenosa. A literatura indica que o maior número de casos de osteonecrose foi decorrente da administração dos bisfosfanatos por via intravenosa com doses mensais num período superior a três anos.

Diante disso, Brozoski (2012) relata que os bisfosfanatos que são administrados por via oral com doses semanais se acumulam de forma mais lenta nos ossos, fazendo com que os casos de exposição óssea necrótica não venham a acontecer antes dos três anos da sua administração, mas tem sua incidência aumentada a cada ano de uso. Seus sintomas são menos intensos em relação à osteonecrose por via intravenosa, sendo as possibilidades terapêuticas mais efetivas e melhor prognóstico quando comparados aos casos decorrentes da administração por via intravenosa. Segundo Passari (2011), a principal característica clínica da osteonecrose é a exposição óssea necrótica que persista por oito ou mais semanas, sendo assintomática, podendo tornar-se sintomática no caso de haver inflamação ou infecção.

De acordo com a *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) o intervalo na administração do fármaco, pode diminuir o risco de osteonecrose. Mas para esta informação não existe confirmação, pois, o tempo de meia vida do bisfosfanato é de cerca de 10 anos, desta forma estima-se que o risco para que um paciente que fez uso de tal medicação desenvolva osteonecrose seja igual ao da meia vida do fármaco, mostrando que a melhor forma de tratamento é a prevenção. Por isso, o paciente que precisar de intervenção cirúrgica deve ser comunicado dos riscos e para procedimentos simples como restauração e endodontia, é recomendado que fosse realizado antes que o paciente comece o tratamento com tais drogas.

Brozoski (2012) cita o uso de marcadores biológicos para auxiliarem na preven-

ção a osteonecrose. O CTx, que é um marcador de remodelação óssea usado para medir o nível da atividade metabólica do tecido ósseo em pacientes com osteoporose, é indicado como um método para avaliar o nível da atividade metabólica do osso, que deve apresentar valor inferior a 150pg/mL e permite assim a possibilidade do médico que assiste ao paciente suspender o fármaco por um período de 4-6 meses para que o cirurgião-dentista possa realizar algum procedimento invasivo de urgência. Além disso, nos casos em que o paciente faz o uso da droga por via oral esse intervalo é possível, três meses antes e três meses após o procedimento cirúrgico eletivo.

Como opção de tratamento, a AAOMS também sugere para casos assintomáticos que o paciente seja orientado e realize bochechos com soluções antibacterianas. Já nos casos onde a exposição óssea necrótica se torna sintomática, é necessária a orientação ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, antibioticoterapia, desbridamento ósseo superficial e acompanhamento. Ainda assim, a prevenção é a melhor opção para que não haja a osteonecrose, avaliando assim o paciente antes do uso da droga e realizando todos os procedimentos invasivos antes do tratamento com bisfosfanato (BARRIER, 2010).

## 5 CONCLUSÃO

O maior número de casos de osteonecrose por bisfosfanatos está frequentemente relacionado ao uso mensal por via intravenosa em um período maior que três anos. Não se sabe ao certo qual a melhor opção de tratamento nos casos de osteonecrose, mas é importante que o cirurgião-dentista tenha conhecimento do uso desses fármacos para que se possa prevenir o desenvolvimento da osteonecrose antes da realização de procedimentos clínicos invasivos.

## REFERÊNCIAS

- AGHALOO, T.L. *et al.* Stage o osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. **Journal Oral Maxillofacial Sugery**: official journal of the america association of oral and maxillofacial surgeons, 2014
- AGHALOO, T.; HAZBOUN, R.; TETRADIS, S. Pathophysiology of osteonecrosis of the Jaws. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of Noth America**, 2015
- AGRILLO, A. *et al.* Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. **European Review for Medical na Pharmacological Sciences**, 2012
- ALHUSSAIN, A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. **Journal Oral Maxillofacial Sugery**: official journal of the america association of oral and maxillofacial surgeons, 2015

ANNIBALI, S. *et al.* Peri-implant marginal bone level: a systematic review and meta-analysis of studies comparing platform switching versus conventionally restored implants. **J Clin Periodontol.**, v.39, p.1097-1113, 2012.

APARECIDA, Brozowski. *et al.* Homem. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos/ Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Rev. Bras. Reumatol.**, 2012.

AUGUSTO, L. Passeri; BARROS, M.; BÉRTOLO, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos/ Biphosphonates – related osteonecrosis of the jaws. **Rev. Bras. Reumatol.**, 2012

ATIEH, M.A.; IBRAHIM, H.M.; ATIEH, A.H. Platform switching for marginal bone preservation around dental implants: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol.**, v.81, p.1350-1366, 2010.

ASSAF, A.T. *et al.* Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies. **Anticancer Research**, 2013.

BARRIER, A. *et al.* Jaw osteonecrosis induced by oral bisphosphonates: 12 cases. **Rev. Stomatol Chie Maxillofac.**, 2010.

BONACINA, R. *et al.* Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. **J. Can. Dent. Assoc.**, 2011.

CARLSON, E.R.; FLEISHER, K.E.; RUGGIERO, S.L. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, 2013.

CARLSON, E.R.; SCHLOTT, B.J. Anti-resorptive **osteonecrosis of the jaws: facts forgotten, questions answered, lessons learned.** **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, 2014.

CONSOLARO, A. The use of biphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment. **Dental Press J. Orthod.**, 2014.

DE LULIIS, F. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. **Anticancer Research**, 2014.

GABBERT, T.I.; HOFFMEISTER, B.; FELSEMBERG, D. Risk factors influencing the

duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, 2014

GANDER, T. *et al.* Malignancy mimicking bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series and literature review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2014

HAMADEH, I.S.; NGWA, B.A.; GONG, Y. Drug Induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer Treatment Review**, 2015

HEWSON, I.D. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: a six-year history of a case. **The New Zealand dental journal**, 2011

IZZOTTI, A. *et al.* Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of gene-environment interaction. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, 2013

KATSRELIS, H. *et al.* Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Dental Research**, 2015

KHAN, A.A. *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**: The official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2015

KOS, M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. **Archives of Medical Science: MAS**, 2014

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097. doi: 10.1371/**journal.pmed**.1000097. Epub 2009 Jul 21. No abstract available.

OLETE, S. *et al.* Osteonecrosis of the jaw patient with denosumab therapy. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, 2014

OTTO, S. *et al.* Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **J Craniomaxillofac Surg.**, 2011

PAULO, S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: specificities. **Oncology Reviews**, 2014

VESCOVI, P. *et al.* Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. **J Oral Pathol Med.**, 2011

WATTS, N.B. Long-term risks of bisphosphonates therapy. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, 2014

WELCH, V. *et al.* PRISMA-Equity Bellagio group. PRISMA-Equity 2012 extension: reporting guidelines for systematic reviews with a focus on health equity. **PLoS Med** 2012; 9: e1001333. doi: 10.1371/journal.pmed.1001333. *Epub* 2012 oct 30. No abstract available.

---

**Data do recebimento:** 14 de Junho de 2017

**Data da avaliação:** 10 de Julho 2017

**Data de aceite:** 24 de Agosto de 2017

---

---

1 Graduanda do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.  
E-mail: mayaravas\_92@yahoo.com.br

2 Graduanda do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.  
E-mail: marcella.cvb@hotmail.com

3 Cirurgiã Dentista, Doutora em odontologia, Professor Associado da Universidade de Pernambuco e do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.  
E-mail: anapvsobral@yahoo.com.br