

# Talassemia: características clínicas e radiográficas de interesse odontológico

*Thalassemia: essential radiographic and clinical features of interest to dentistry*

Felipe Paes VAROLI<sup>1</sup>

Marcelo Eduardo Pereira DUTRA<sup>2</sup>

Cláudio COSTA<sup>3</sup>

Luiz Roberto Coutinho MANHÃES JUNIOR<sup>1</sup>

Jefferson Xavier OLIVEIRA<sup>1</sup>

## RESUMO

A talassemia é um tipo de anemia hereditária que afeta predominantemente indivíduos nascidos ou descendentes de países banhados pelo Mar Mediterrâneo, como Itália e Grécia. Também conhecida como anemia de Cooley e anemia mediterrânea, a doença provoca alterações na formação da hemoglobina e malformações do crânio, ossos longos, maxila e mandíbula. Apresenta dois quadros clínicos distintos: um grave, chamado de talassemia “maior”, e outro leve, denominado talassemia “menor”. O exame hematológico diagnostica as duas formas da doença. Suas manifestações clínicas e radiográficas incluem hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, aumento da mandíbula, aumento dos espaços medulares, trabéculas ósseas espessas e em menor quantidade, lembrando “teia de aranha”, deslocamento do canal mandibular com perda de detalhe de suas corticais superior e inferior e aspecto radiográfico de “cabelos em pé” na superfície do crânio. Algumas dessas manifestações são tão características e passíveis de serem observadas em radiografias que fazem parte da rotina do cirurgião-dentista. Neste relato de caso, são discutidas as alterações observadas na radiografia panorâmica de uma paciente com talassemia diagnosticada por meio de exame hematológico.

**Termos de indexação:** talassemia; radiografia panorâmica; odontologia; testes hematológicos.

## ABSTRACT

*Thalassemia is a type of hereditary anemia that predominantly affects individuals born in or descendents of countries bathed by the Mediterranean Sea, such as Italy and Greece. Also known as Cooley's anemia and Mediterranean anemia, the disease causes alterations in hemoglobin formation and malformations of the cranium, long bones, maxilla and mandible. It presents two distinct clinical conditions: one severe, called “major” thalassemia, and the other mild, denominated “minor” thassalemia. Hematologic exam diagnoses the two forms of the disease. Its clinical and radiographic manifestations include hepatosplenomegalia, lymphadenopathy, augmented mandible, increase in medullary spaces, thick bone trabeculae and in lower quantity, resembling a “spider web”, displacement of the mandibular canal, with loss of detail of its superior and inferior corticals and a radiographic aspect of “hair standing on end” at the surface of the cranium. Some of these manifestations are so characteristic and capable of being observed in radiographs that they form part of the dentist's routine. This case report discusses the alterations observed in the panoramic radiograph of a patient with thalassemia diagnosed by means of hematologic exam.*

**Indexing terms:** thalassemia; panoramic radiography; dentistry; hematologic tests.

## INTRODUÇÃO

As doenças hematológicas apresentam manifestações clínicas diversas, com envolvimento relativamente constante das estruturas bucais. Algumas dessas manifestações são tão características que o cirurgião-dentista deveria ao menos suspeitar fortemente de anemia, segundo Shafer et al.<sup>1</sup>

A talassemia (anemia de Cooley, anemia mediterrânea) é uma alteração genética que produz graus variáveis de anemia, caracterizada por malformação do crânio e ossos

longos, conferindo ao indivíduo uma aparência característica, afirmam Gotte et al.<sup>2</sup>. O grupo de doenças que derivam dessas alterações genéticas foi descrito pela primeira vez pelo pediatra norte-americano Thomas Cooley, em 1925. O nome talassemia deriva da palavra grega mar, e deve-se ao fato de a anemia encontrar-se em maior número em pessoas que vivem em torno do mar Mediterrâneo<sup>3</sup>.

Neville et al.<sup>4</sup> citam como características clínico-radiográficas da b-talassemia: hiperplasia da medula óssea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, aumento da mandíbula e maxila, resultando em uma aparência de esquilo.

<sup>1</sup> Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic, Departamento de Radiologia e Imaginologia, Faculdade de Odontologia. R. Domingos Fernandes, 700, apto 152, Vila Nova Conceição, 045096-011, São Paulo, SP, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: FP VAROLI (fvaroli@usp.br).

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Departamento de Radiologia, Faculdade de Odontologia. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Paulista, Departamento de Radiologia, Faculdade de Odontologia. Campinas, SP, Brasil.

A radiografia do crânio mostra uma aparência de “fios de cabelo” da calvária. Muitos pacientes morrem por volta de um ano de idade, como resultado de infecções bacterianas ou problemas cardíacos.

De acordo com Tunaci et al.<sup>5</sup>, a talassemia é um tipo de anemia crônica hereditária caracterizada pela síntese de hemoglobina defeituosa e eritropoiese ineficiente. As alterações radiográficas da b-talassemia ocorrem em grande parte devido à hiperplasia medular. A expansão marcante do espaço medular gera várias manifestações esqueléticas, principalmente na espinha dorsal, crânio, ossos da face e costelas.

Diehl<sup>3</sup> explica que a hemoglobina é formada por um núcleo central chamado hema e quatro cadeias de proteínas iguais duas a duas: duas cadeias “ $\alpha$ ” (alfa) e duas cadeias “ $\beta$ ” (beta). Nas talassemias, há uma alteração genética impedindo que estas cadeias sejam formadas em quantidade adequada. São, portanto, alterações quantitativas da formação da hemoglobina. Para Diehl<sup>3</sup>, se o defeito genético for na formação das cadeias alfa, as doenças daí derivadas são as a-talassemias e, se for na formação das cadeias beta, as b-talassemias.

Na b-talassemia há um excesso de cadeias  $\alpha$ , produzindo “hemoglobinas instáveis” que danificam os eritrócitos<sup>1</sup>. Quando a doença é leve chama-se talassemia menor; quando grave, talassemia maior. A fatalidade depende da forma moderada ou não da doença.

Whaites<sup>6</sup> define a talassemia como uma hemoglobinopatia hereditária que afeta principalmente pessoas da área do Mediterrâneo. Diehl<sup>3</sup> declara que as a-talassemias têm maior prevalência no sudoeste da Ásia e China, e as b-talassemias são particularmente prevalentes em população da Grécia e Itália, espalhando-se de acordo com as migrações populacionais. Cerca de 3% da população mundial tem genes de b-talassemia, sendo a doença genética mais comum em todo o mundo. No Brasil predominam as b-talassemias porque a imigração de populações provenientes da região do mediterrâneo é maior, principalmente de italianos.

Para Shafer et al.<sup>1</sup>, além de gregos e italianos, a talassemia também afeta comumente pessoas de nacionalidade síria ou armênia, embora um grande número de casos tenha sido registrado em pessoas de vários outros países da Europa ou do Extremo Oriente, bem como em negros da África e dos Estados Unidos.

Fucharoen et al.<sup>7</sup> revisaram as manifestações clínicas e alterações nos parâmetros hematológicos de 378 pacientes com b-talassemia atendidos no hospital Siriraj (Tailândia), entre 1957 e 1982. Seus estudos mostraram que a maior parte

dos pacientes apresentou sintomas clínicos por volta dos dez anos. A maioria sobrevive com ou sem transfusão ocasional. Foi realizada esplenotomia em 26,5% dos pacientes. Os motivos da ida ao hospital foram febre, anemia e icterícia. Distúrbios do trato intestinal foram os sintomas mais comuns, especialmente dor abdominal e inflamação da vesícula biliar. Infecções do trato respiratório foram observadas em 21,8%, e complicações cardiovasculares, em 11,9% dos pacientes. Outros sintomas menos comuns incluíram dor óssea, úlcera crônica na perna, paraplegia e hemorragia cerebral após múltiplas transfusões de sangue. Pacientes morrem entre 20 e 40 anos de idade, principalmente por infarto e septicemia. Os autores concluíram que as manifestações clínicas observadas em pacientes com b-talassemia provavelmente resultam de anemia crônica e sobrecarga de ferro.

Diehl<sup>3</sup> explica que o quadro clínico das pessoas que possuem estes genes é extremamente variável, dependendo da carga genética, se homozigótica ou heterozigótica, isto é, se há dois genes comprometidos, um vindo do pai e o outro da mãe, ou apenas um gene, do pai ou da mãe. Estas duas situações geram dois quadros clínicos completamente diferentes: as talassemias menores (apenas um gene) e as talassemias maiores (dois genes). Na menor há discreta anemia, ou esta inexistente, e o indivíduo leva uma vida normal. Nas talassemias maiores a anemia é severa, desde os primeiros meses de vida, apresentando icterícia, deformidades ósseas e baço aumentado. O exame hematológico, como a cromatografia de hemoglobina, diagnostica as duas formas da doença.

Chan et al.<sup>8</sup> revisaram radiografias de 41 pacientes b-talassêmicos, sendo 55 radiografias de mão e punho, 37 de tórax, sete escanogramas de perna, oito radiografias de articulações e três de crânio. Os exames revelaram esclerose metafiseral nos ossos longos de 16 pacientes e evidência de expansão óssea medular com adelgaçamento da cortical nos ossos tubulares de dois pacientes. Osteoporose, verificada pelo adelgaçamento do córtex metacarpal, foi notada em 17 pacientes. Os autores concluíram que a osteoporose continua sendo um achado freqüente entre as displasias esqueléticas.

Em radiografia do crânio, as tábuas ósseas interna e externa apresentam-se mal definidas e as trabéculas entre as mesmas tornam-se alongadas, produzindo o aspecto de “cabelo à escovinha” ou “cabelos em pé” na superfície do crânio, segundo Shafer et al.<sup>1</sup>.

Gotte et al.<sup>2</sup> afirmaram que, até o presente momento, a transfusão sangüínea e o transplante de medula óssea são os mais indicados para ajudar os pacientes no crescimento e desenvolvimento, oferecendo uma vida prolongada e evitando cirurgias desagradáveis. Os autores avaliaram a praticabilidade da

cirurgia ortognática associada a uma transfusão apropriada como tratamento de um paciente com b-talassemia maior. Controles periódicos realizados após o fim do tratamento têm mostrado que os objetivos terapêuticos foram alcançados e mantidos. Os autores concluíram que, apesar de ser um estudo preliminar, os resultados foram animadores, pois não foi constatada recorrência de deformidades faciais até três anos após o tratamento.

Abu Alhaja et al.<sup>9</sup> identificaram alterações faciais e cefalométricas em pacientes com b-talassemia maior por meio de radiografias cefalométricas. O comprimento da base mandibular e a altura facial posterior foram menores nestes pacientes, quando comparados a um grupo controle. Suas maxilas apresentaram tamanho normal. Dos 54 pacientes talassêmicos, 17% apresentaram severas deformações faciais.

As características radiográficas da talassemia, segundo Whaites<sup>6</sup>, resultam da proliferação do osso medular que é exigida para produzir mais eritrócitos, com uma subsequente remodelação de todos os ossos afetados. O autor descreve um caso em que são observados: crânio com aparência de “cabelo em pé”, obliteração do seio maxilar, espaços medulares da mandíbula muito amplos e adelgaçamento da borda inferior do córtex, e acrescenta como possível alteração radiográfica as raízes dentárias curtas e pontiagudas.

Kallenberger et al.<sup>10</sup> descreveram os aspectos imaginológicos em ossos, cartilagens e sinóvia de radiografias e exames de ressonância magnética de 14 pacientes com b-talassemia maior, entre 7 e 33 anos. Todos os pacientes sintomáticos apresentaram alterações anormais, tais como efusão das articulações, irregularidades ósseas subcondral e nas patelas, epífise espessada e lesões na cartilagem articular.

Hazza'a & Al-Jamal<sup>11</sup> compararam as alterações radiográficas e o tamanho das coroas e raízes de molares inferiores de pacientes talassêmicos (talassemia maior) com um grupo controle, de idade e sexo iguais. Examinaram radiografias panorâmicas de 50 pacientes talassêmicos e 50 indivíduos do grupo controle. Encontraram diferenças significativas no tamanho das coroas e raízes entre os dois grupos. Outra diferença significativa foi a ocorrência de taurodontismo, raízes curtas e pontiagudas, adelgaçamento da lâmina dura, aumento dos espaços medulares, seios maxilares pequenos, perda de detalhe do canal mandibular e diminuição da base da mandíbula. Os autores concluíram que estas alterações radiográficas podem representar um critério confiável no diagnóstico da talassemia maior.

A hemoglobina normal é chamada de “A”, enquanto a hemoglobina anormal é chamada de “S”. Se a pessoa recebe do pai e da mãe a hemoglobina defeituosa (hemoglobina “S”), torna-se portadora de anemia, cuja representação é “ss”. Hazza'a & Al-Jamal<sup>12</sup> avaliaram o desenvolvimento dentário em pacientes portadores de ss-talassemia maior com menos de 16 anos por

meio de radiografias panorâmicas, e compararam com crianças não portadoras. Dos 44 pacientes envolvidos, 39 tiveram um atraso no desenvolvimento da dentição permanente inferior. Os autores concluíram que este retardo no desenvolvimento dentário de crianças com ss-talassemia maior varia de acordo com a idade e corre em paralelo ao crescimento geral da criança.

Amini et al.<sup>13</sup> estudaram as características faciais de 30 pacientes iranianos com b-talassemia maior por meio de radiografias cefalométricas laterais, separadas por idade, sexo e origem étnica. As mandíbulas dos pacientes talassêmicos pareceram menores em tamanho e mais retruídas. Um pronunciado crescimento vertical foi evidenciado por mensurações angulares e lineares. Os autores concluíram que a anemia não produz somente um crescimento excessivo da maxila, mas também um retardo no crescimento do ramo e cabeça da mandíbula, produzindo uma classe II esquelética.

Hoje em dia, a talassemia maior é tratada principalmente por meio de transfusão sanguínea, feita a cada duas ou três semanas para estimular o estado hematológico normal, conforme Neville et al.<sup>4</sup>. Devido às transfusões, ocorre um depósito anormal de ferro nos tecidos do corpo, conhecido como hemocromatose, levando o paciente à morte. Para combater tal problema, a deferroxamina, um agente quelante do ferro, deve ser ministrada, propiciando ao paciente um tempo de vida relativamente normal. O transplante de medula óssea também tem sido usado com sucesso em indivíduos jovens que tenham um doador compatível.

De acordo com Diehl<sup>3</sup>, o paciente afetado pela talassemia menor deve evitar a ingestão de sais com ferro, uma vez que a talassemia associa-se a uma maior absorção de ferro da dieta. Já a talassemia maior inclui um programa de transfusão de sangue permanente, retirada do baço e tratamento com quelantes para retirada do excesso de ferro decorrente das múltiplas transfusões. Em pacientes que dispõem de um doador de medula compatível, indica-se o transplante.

Segundo Rivella et al.<sup>14</sup>, a b-talassemia maior requer transfusões vitalícias devido à produção ausente ou insuficiente de hemoglobina da cadeia beta. A minoria dos pacientes é curada pelo transplante de medula óssea.

## CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino, 45 anos e 9 meses de idade, leucoderma, submeteu-se a um exame radiográfico de rotina (radiografia panorâmica) em uma clínica de Radiologia Odontológica para avaliação inicial para tratamento. Durante a interpretação radiográfica, verificaram-se alterações em todas as extensões da mandíbula e maxila. Havia falta de trabeculado ósseo e conseqüente aumento dos espaços medulares, inclusive

no ramo e cabeça da mandíbula, bilateralmente. A imagem do canal mandibular do lado direito apresentou perda de detalhe, logo abaixo de uma grande área radiolúcida, pobre em trabeculado ósseo. As características radiográficas sugeriram algum distúrbio hematológico. Não foram observadas manifestações clínicas.

A paciente foi então encaminhada a um médico clínico-geral, que solicitou um exame hematológico e fechou o diagnóstico de talassemia menor. O exame revelou quantidades baixas de eritrócitos ( $2,87 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ ), hemoglobina (8,8 g/dL), hematócrito (26,9%), leucócitos ( $2.900/\mu\text{L}$ , 100%) e neutrófilos segmentados ( $1.160/\mu\text{L}$ , 40%), além de altos índices de ferritina (523 ng/ml, repetido e confirmado na mesma amostra), desidrogenase láctica-LDH (206 UI/L), linfócitos típicos ( $1.595/\mu\text{L}$ , 55%) e contagem de plaquetas ( $624.000/\mu\text{L}$ ). Já os resultados de creatinina (0,90 mg/dL), sódio (139 mEq/L), potássio (4,3 mEq/L), transaminase oxalacética (22 U/L), transaminase pirúvica (19 U/L), gama-glutamil transferase (37 U/L), fosfatase alcalina (50 U/L), bastonetes ( $58/\mu\text{L}$ , 2,0%), monócitos ( $87/\mu\text{L}$ , 3,0%) e contagem de reticulócitos ( $25.830/\mu\text{L}$ , 0,9%) coincidiram com os valores de referência.

Questionada depois sobre sua ascendência, a paciente revelou ser de origem grega.



**Figura 1.** Radiografia panorâmica. Observa-se aumento dos espaços medulares e falta de trabeculado ósseo em toda a extensão da maxila e mandíbula.

## DISCUSSÃO

Neste artigo estão apresentados os exames de uma paciente do gênero feminino de 45 anos de idade. Seu exame hematológico revelou índice alto de ferritina (523 ng/ml) quando comparado ao valor de referência (10 a 291 ng/ml), corroborando as afirmações de Diehl<sup>3</sup>, Neville et al.<sup>4</sup> e

Fucharoen et al.<sup>7</sup>. A quantidade de eritrócitos mostrou-se baixa ( $2,87 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ ), concordando com Tunaci et al.<sup>5</sup> e Whaites<sup>6</sup>. O exame diagnosticou também produção insuficiente de hemoglobina (8,8 g/dL), fortalecendo as opiniões de Diehl<sup>3</sup>, Tunaci et al.<sup>5</sup>, Whaites<sup>6</sup>, Fucharoen et al.<sup>7</sup> e Rivella et al.<sup>14</sup>. A quantidade de hematócrito (26,9%), leucócitos ( $2.900/\mu\text{L}$ , 100%), neutrófilos segmentados ( $1.160/\mu\text{L}$ , 40%), linfócitos típicos ( $1.595/\mu\text{L}$ , 55%) e a contagem de plaquetas ( $624.000/\mu\text{L}$ ) mostraram resultados fora dos padrões normais. O volume globular médio (VCM), a hemoglobina globular média (HCM) e a concentração de hemoglobina globular média (CHCM) apresentaram, respectivamente, resultados de 93,6fL, 30,7pg e 32,8g/dL, sendo compatíveis com seus valores referenciais.

A radiografia panorâmica da mesma paciente revelou diminuição das trabéculas ósseas em toda a extensão da maxila e mandíbula, inclusive processo coronóide e cabeça da mandíbula, aspectos concordantes com Neville et al.<sup>4</sup>, Whaites<sup>6</sup>, Chan et al.<sup>8</sup> e Hazza'a & Al-Jamal<sup>11</sup>. Observou-se aumento dos espaços medulares, com presença de áreas radiolúcidas extensas. As trabéculas ósseas, embora presentes em menor quantidade, mostraram-se mais espessas. Os dentes, lâmina dura e espaço pericementário não apresentaram alterações, embora Whaites<sup>6</sup> e Hazza'a & Al-Jamal<sup>11</sup> tenham incluído como possíveis características radiográficas da talassemia o taurodontismo, raízes curtas e pontiagudas e adelgaçamento da lâmina dura. A radiografia não registrou anormalidades na base da mandíbula, contradizendo o adelgaçamento (ou diminuição) da borda observado por Whaites<sup>6</sup> e Hazza'a & Al-Jamal<sup>11</sup>. Outro aspecto radiográfico evidenciado foi um ligeiro deslocamento do canal mandibular, apresentando perda de detalhe das corticais superior e inferior, imagem também observada por Hazza'a & Al-Jamal<sup>11</sup>.

Nesta radiografia panorâmica, a imagem dos espaços medulares bem amplos, contrastando com as diminutas trabéculas ósseas presentes, permite descrevê-la como tendo um aspecto de “teia de aranha”, visível em toda a extensão dos ossos gnáticos.

Outro exame que geralmente revela características marcantes da talassemia e pode ser executado por qualquer clínica de Radiologia Odontológica é a radiografia do crânio, na qual podem ser observadas alterações em seu contorno superior, com aspecto de “cabelos em pé”, “cabelo à escovinha” ou “fio de cabelo”, de acordo Shafer et al.<sup>1</sup>, Neville et al.<sup>4</sup> e Whaites<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

---

A talassemia é uma anemia crônica hereditária que apresenta dois quadros distintos: a talassemia maior e a talassemia menor. Suas alterações radiográficas em uma radiografia panorâmica incluem: aumento dos espaços medulares, trabéculas ósseas espessas e em menor quantidade, lembrando “teia de aranha”, deslocamento do canal mandibular e perda de detalhe de suas corticais superior e inferior. Além de estar atento à anamnese, quando os achados

clínico-radiográficos de um paciente sugerirem a doença o profissional deve encaminhá-lo a um clínico-geral que, pelo exame hematológico, diagnosticará a talassemia.

## Colaboradores

---

F.P. VAROLI e J.X. OLIVEIRA participaram da redação e elaboração do artigo. M.E.P. DUTRA, C. COSTA e L.R.C. MANHÃES JUNIOR participaram do relato do caso.

## REFERÊNCIAS

---

1. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Tratado de patologia bucal. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
2. Gotte P, Consolo U, Faccioni F, Bertoldi C. Associated orthodontic, surgical and hematological management of Cooley's anemia. Report of a case. *Minerva Stomatol.* 2001 Jan-Feb; 50(1-2): 47-54.
3. Diehl JR. Talassemia [texto da Internet]. São Paulo: ABC da Saúde; 2001 [citado 25 jul 2007]. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?411>>.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxillofacial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
5. Tunaci M, Tunaci A, Engin G, Ozkorkmaz B, Dincol G, Acunas G, et al. Imaging features of thalassemia. *Eur Radiol.* 1999; 9(9): 1804-9.
6. Whaites E. Princípios de radiologia odontológica. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
7. Fucharoen S, Ketvichit P, Pootrakul P, Siritanaratkul N, Piankijagum A, Wasi P. Clinical manifestation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Nov-Dec; 22(6): 552-7.
8. Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol.* 2002 Jul; 32(7): 492-7.
9. Abu Alhaja ES, Hattab FN, al-Omari MA. Cephalometric measurements and facial deformities in subjects with beta-thalassaemia major. *Eur J Orthod.* 2002; 24(1): 9-19.
10. Kallenberger CJ, Schmutz M, Saurenmann T, Di Gennaro L, Eber SW, Willi UV, et al. Radiographic and MRI features of deferriprone-related arthropathy of the knees in patients with beta-thalassemia. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Oct; 183(4): 989-94.
11. Hazza'a AM, Al-Jamal G. Radiographic features of the jaws and teeth in thalassaemia major. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006 Jul; 35(4): 283-8.
12. Hazza'a AM, Al-Jamal G. Dental development in subjects with thalassaemia major. *J Contemp Dent Pract.* 2006 Sep; 7(4): 63-70.
13. Amini F, Jafari A, Eslamian L, Sharifzadeh S. A cephalometric study on craniofacial morphology of Iranian children with beta-thalassemia major. *Orthod Craniofac Res.* 2007 Feb; 10(1): 36-44.
14. Rivella S, May C, Chadburn A, Rivière I, Sadelain M. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood.* 2003 Apr; 101(8): 2932-9.

Recebido em: 29/2/2008

Versão final reapresentada em: 28/5/2008

Aprovado em: 29/6/2008