



PBA

2015

Pesquisa Básica
Aplicada

Anuário especial com
trabalhos inéditos de
importantes pesquisadores da
Implantodontia e Periodontia



Órgão Oficial



Avaliação clínica, tomográfica e histomorfométrica do uso de enxerto ósseo xenógeno em bloco para aumento de espessura em maxila

RESUMO

Objetivo: avaliar o uso de um xenóenxerto (XE) em forma de bloco em relação à incorporação, aumento em espessura e osseointegração de implantes para o aumento ósseo lateral em maxila. **Material e métodos:** quatro pacientes foram selecionados e tratados com blocos XE para aumento em espessura na maxila. Após 18 semanas, durante a instalação de implantes, biopsias ósseas foram coletadas para possibilitar análises histomorfométricas. Os parâmetros histológicos utilizados foram: tecido mineralizado vital (TMV), tecido mineralizado não vital (TMNV) e tecido não mineralizado (TNM), sendo quantificados por técnica histomorfométrica. Tomografias computadorizadas (TCs) foram obtidas de todos os pacientes em dois tempos: T1 – imediatamente antes da enxertia e T2 – 18 semanas após enxertia. **Resultados:** as análises histomorfométricas mostraram uma quantidade de TMV, TMNV e TNM de 11,34+5,23%, 40,96+12,40% e 44,45+5,55%, respectivamente. As TCs em T1 e T2 mostraram um ganho em espessura de 4,36+0,45 mm. Um total de 34 implantes foi instalado e todos foram carregados após um período de 16 semanas. A função foi avaliada após seis meses da instalação dos implantes e nenhum foi perdido neste período. **Conclusão:** apesar do XE em forma de bloco resultar em aumento ósseo significativo, permitindo a instalação de implantes, o nível de tecido ósseo vital obtido sugere que um maior tempo de cicatrização deve ser adotado. **Unitermos** – Regeneração óssea; Enxerto xenógeno; Implante.

André Antonio Pelegrine¹
Marcelo Lucchesi Teixeira²
Paulo José Pasquali³
José Eduardo Orosz⁴
Marcelo Sperandio⁵
Antonio Carlos Aloise⁶

¹Professor coordenador do mestrado em Implantodontia – São Leopoldo Mandic, Campinas.

²Professor coordenador da especialização em Reabilitação Oral – São Leopoldo Mandic, Campinas.

³Mestrando em Implantodontia – São Leopoldo Mandic, Campinas.

⁴Médico anestesista e doutor em Anestesiologia – Unesp, Botucatu.

⁵Professor de Clínica Médica aplicada à Odontologia – São Leopoldo Mandic, Campinas.

⁶Professor do Mestrado em Implantodontia – São Leopoldo Mandic, Campinas.

INTRODUÇÃO

A reconstrução de defeitos ósseos extensos, com o objetivo de instalação de implantes, representa um dos maiores desafios à prática da Implantodontia. Infelizmente, a demanda pelas reconstruções ósseas vem se tornando cada vez mais comum¹. Defeitos ósseos alveolares podem ter várias causas, como reabsorção óssea fisiológica após exodontia², trauma³, doenças periodontais⁴, falha no tratamento endodôntico⁵, entre outros fatores.

Enxertos ósseos autógenos são considerados a primeira opção em grandes reconstruções ósseas, com ganhos em volume que permitem a instalação dos implantes de maneira adequada, possibilitando a reabilitação estética/funcional dos pacientes⁶. No entanto, a coleta dos enxertos ósseos autógenos implica no risco de complicações transoperatórias e elevada morbidade pós-operatória⁷, além de um tempo cirúrgico adicional devido à necessidade de duas ou mais áreas cirúrgicas envolvidas na mesma operação⁸. Soma-se a isso a limitação da quantidade de volume ósseo disponível na região doadora em enxertia autógena⁹. O uso de materiais substitutos ósseos vem sendo proposto com o intuito de se evitar a abordagem de uma região doadora para enxertia óssea, além de representar uma fonte ilimitada de material de enxertia¹⁰⁻¹².

Defeitos ósseos alveolares horizontais severos são comumente tratados com um enxerto ósseo na forma de bloco, fixado com parafusos. No entanto, os substitutos ósseos secos congelados (liofilizados) apresentam algumas limitações, especialmente no que se refere às propriedades mecânicas¹³, o que pode dificultar ou impossibilitar seu uso na forma de blocos. Atualmente, existe a possibilidade de utilizar xenoenxertos ósseos, os quais são definidos como enxertos compartilhados entre diferentes espécies. Existem algumas fontes disponíveis de xenoenxertos usados como substitutos ósseos, como os de origem bovina, porcina, equina e de coral natural. Todas as fontes, através de diferentes técnicas de processamento, fornecem produtos que são biocompatíveis e estruturalmente semelhantes ao osso humano.

Portanto, o intuito deste estudo foi o de avaliar o comportamento de um xenoenxerto ósseo em forma de blocos de origem equina na reconstrução da maxila anterior atrofica.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos pacientes

Foram instalados blocos ósseos xenógenos (Bioteck, Vicenza, Itália) em reconstruções ósseas maxilares de quatro pacientes desdentados totais, cuja necessidade de enxertia exclusivamente em espessura era preponderante para a reabilitação da função mastigatória com implantes osseointegráveis. Todos os tratamentos foram realizados nas dependências da Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic. Foram incluídos no estudo apenas pacientes que não apresentaram doenças sistêmicas, infecções locais e histórico de transplante prévio. Todos os pacientes aceitaram ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil (838.635/2014).

Protocolo cirúrgico

Para o planejamento cirúrgico reabilitador, foram obtidos modelos de estudo, realizados enceramentos diagnósticos e solitadas tomografias computadorizadas.

Após anestesia infiltrativa com lidocaína 2% e epinefrina 1:100.000 (Alphacaine, DFL Ind. e Com. S/A, Rio de Janeiro, Brasil), foi iniciado o acesso cirúrgico por meio de uma incisão sobre a crista óssea alveolar e duas incisões verticais relaxantes (uma por mesial e outra por distal). Posteriormente, com o auxílio de um descolador de periosteio, foi efetuado o descolamento de um retalho de espessura total, expondo-se a tábua óssea vestibular, onde foi feita corticotomia com o auxílio de fresa 1/2, adaptada a contra-ângulo reductor 20:1, conectado a motor elétrico sob intensa irrigação salina.

Os blocos xenógenos esponjosos (Bioteck, Vicenza, Itália) foram previamente hidratados por imersão em soro fisiológico em temperatura ambiente e, posteriormente, esculpido conforme a necessidade de cada caso com fresas diamantadas, montadas em peça reta cirúrgica 1:1, conectada a motor elétrico. A fixação dos blocos ao leito receptor foi feita pelo uso de parafusos de titânio (Neodent, Curitiba/PR, Brasil), Figura 1. Foram feitas suturas interrompidas até a obtenção da total coaptação dos bordos da ferida cirúrgica, com fio 4-0 (Ethicon-Johnson & Johnson, São José dos Campos, Brasil).

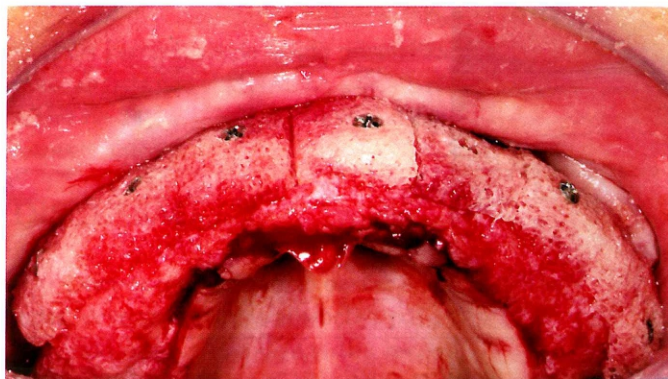


Figura 1
Blocos xenógenos imediatamente após fixação.



Figura 2
Cirurgia de reabertura para instalação de implantes.

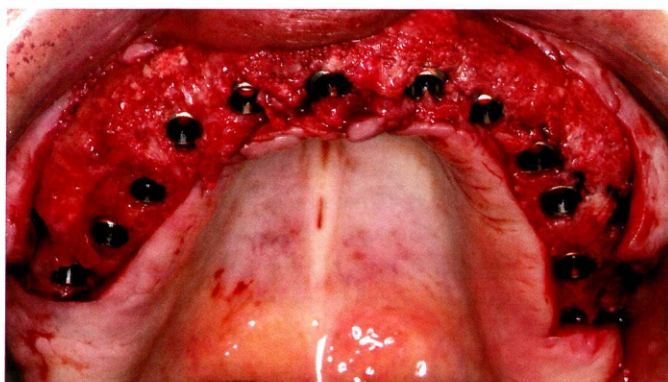


Figura 3
Instalação de 12 implantes.

Decorridos 18 semanas do pós-operatório, foi efetuada uma cirurgia de reabertura (Figura 2). Para isso, após o mesmo protocolo anestésico e de acesso ao rebordo, foram removidos os parafusos de fixação e um espécime ósseo foi coletado das áreas onde cada implante foi instalado, com o auxílio de uma fresa trefina de 2 mm de diâmetro, adaptada ao contra-ângulo redutor 20:1 conectado ao motor elétrico e sob intensa irrigação salina. Imediatamente após a remoção dos espécimes ósseos, os mesmos foram imersos em solução de formol a 10% e posteriormente encaminhado ao laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic, para processamento histológico. Na sequência, foram instalados implantes osseointegráveis previamente selecionados para cada caso (Figura 3) e foram feitas suturas interrompidas até a obtenção da total coaptação dos bordos da ferida cirúrgica, com fio 4-0 (Ethicon-Johnson & Johnson, São José dos Campos, Brasil). A reabilitação protética foi efetuada após o período de osseointegração.

Análise tomográfica

Todos os pacientes foram submetidos às análises tomográficas com equipamento iCat (9140 R, EUA), tanto antes do procedimento de enxertia como seis meses após (previamente à instalação dos implantes osseointegráveis), Figuras 4. A espessura óssea nos terços médio, apical e cervical do rebordo foi mensurada em três pontos, e realizada uma média. Posteriormente, essa média foi comparada entre os dois lados (direito e esquerdo) e entre os dois tempos de avaliação (inicial e 18 semanas do pós-operatório).

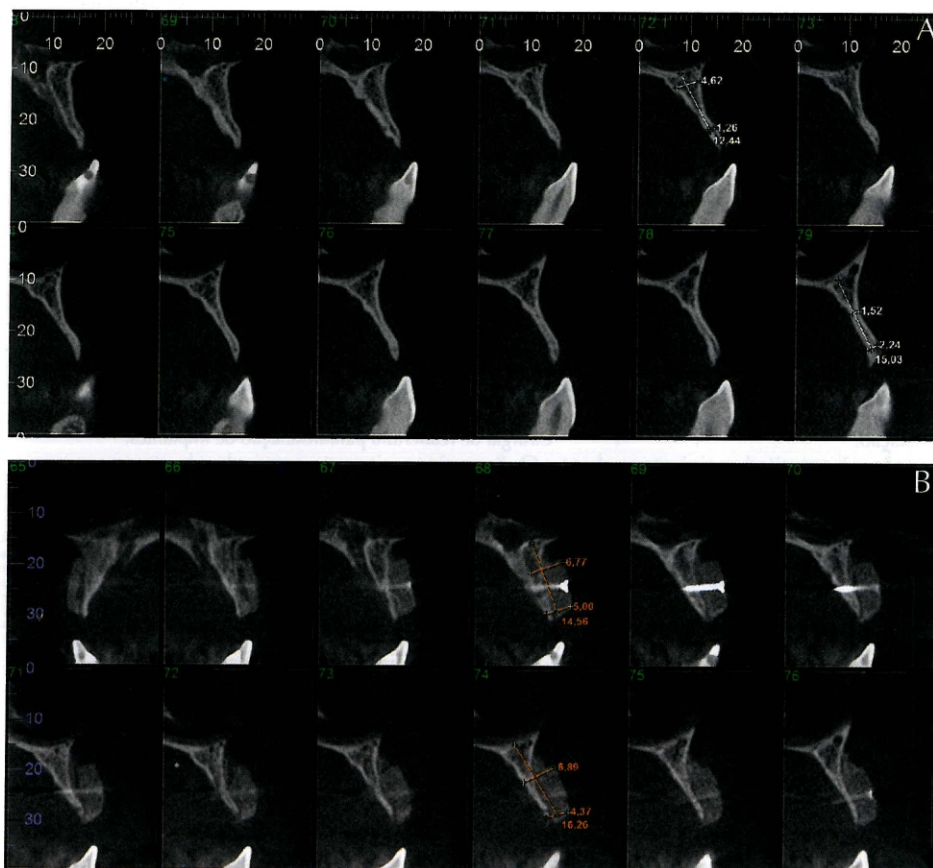
Processamento histológico e análise histomorfométrica

Todos os espécimes foram descalcificados em solução de EDTA 10% por 8-12 semanas em temperatura ambiente, e na sequência incrustrados em blocos de parafina. Posteriormente, cortes de 7 μ m foram obtidos progressivamente a partir do centro dos espécimes, e corados em Tricrômio de Masson, sendo qualitativamente examinados em microscopia de luz (Figura 5).

Imagens digitalizadas das lâminas histológicas foram capturadas utilizando-se uma câmera digital CCD (RT Color; Diagnostic Instruments, Sterling Heights, MI, EUA) adaptada ao microscópio de luz (ampliação 1,25 x).

Um investigador cego em relação ao grupo amostral e previamente calibrado traçou todas as imagens utilizando o Image Pro Plus 4.5 Software for Windows (Media Cybernetics, San Diego, EUA). Os seguintes parâmetros foram mensurados e expressos: a) tecido mineralizado não vital (TMNV); b) tecido mineralizado vital (TMV); c) tecido não mineralizado (TNM).

Todos os resultados foram marcados em micrômetros quadrados e depois expressos como porcentagem da área total. Este percentual obtido de cada espécime foi transformado em uma média por lado operado (direito e esquerdo).



Figuras 4
Tomografias computadorizadas realizadas previamente (A) e posteriormente (B) ao enxerto ósseo.

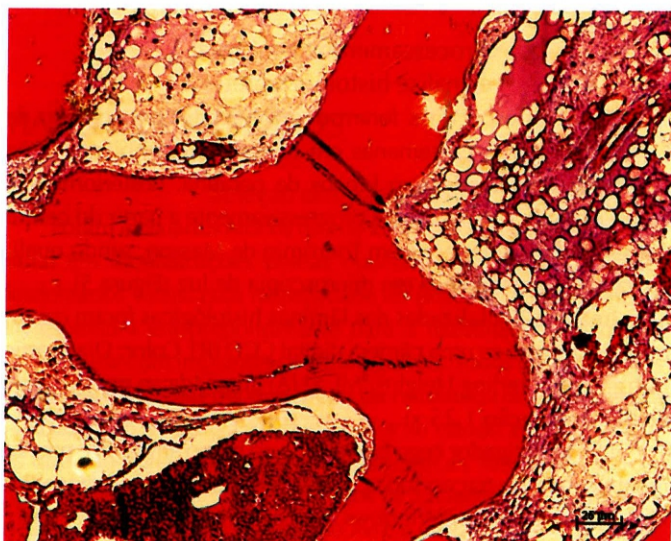


Figura 5
Fotomicrografia de uma secção histológica corada com Tricrômio de Masson, magnificação 100 x.

Análise estatística

O teste *t* de Student pareado foi utilizado para comparar a espessura óssea, mensurada por meio das tomografias computadorizadas, previamente e após 18 semanas do procedimento de enxertia. Para os cálculos estatísticos, foi utilizado o programa SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago/IL, EUA), tendo sido adotado o nível de significância 5%.

RESULTADOS

Resultados clínicos

Não ocorreu exposição de nenhum bloco e não existiu nenhuma complicação durante o procedimento para instalação dos implantes. Foram instalados de quatro a 12 implantes osseointegráveis em cada paciente, com um total de 34 implantes. Todos osseointegraram e receberam próteses após um período de 16 semanas.

Resultados tomográficos

O teste *t* de Student pareado demonstrou que, 18 semanas após o procedimento de enxertia (T2), houve aumento significativo da espessura óssea mensurada pela tomografia computadorizada de feixe cônico ($p=0,001$), com ganho de $4,36 \pm 0,45$ mm.

Resultados histomorfométricos

Os percentuais de tecido mineralizado vital (TMV), tecido mineralizado não vital (TMNV) e tecido não mineralizado (TNM) foram de $11,34 \pm 5,23\%$, $40,96 \pm 12,40\%$ e $44,45 \pm 5,55\%$, respectivamente.

DISCUSSÃO

Durante o planejamento para reabilitações implantossuportadas, deve-se avaliar as alterações pós-exodontia que ocorrem no tecido ósseo e que demandam reconstrução previamente à instalação dos implantes¹⁴. Neste sentido, a utilização do enxerto ósseo autógeno tem demonstrado altos índices de sucesso¹⁵. No entanto, as complicações e morbidades relacionadas à enxertia autógena⁷ limitam a sua utilização. Isso fez com que a busca por substitutos ósseos crescesse nos últimos anos. Uma das alternativas mais utilizadas para reconstruções ósseas é por meio de enxertos xenógenos.

Xenotransplantes são osteocondutivos, prontamente disponíveis e livres de risco de transmissão de doenças. Este último ponto tem sido questionado com a descoberta de encefalopatia espongiiforme bovina, particularmente na Grã-Bretanha¹⁶. O xenoenxerto ósseo (XE) consiste em um osso de origem animal desproteinizado, esterilizado, com 75-80% de porosidade e com cristais de aproximadamente 10 μm de tamanho na forma de grânulos corticais¹⁷. No que diz respeito a características químicas e físicas, XE é considerado idêntico ao osso humano¹⁷. O XE tem várias características e vantagens: nenhuma área doadora é necessária a partir dos pacientes; o fornecimento do material é ilimitado e está disponível; o material é facilmente manuseado e os resultados são previsíveis quando os princípios de uma boa cirúrgica são observados, um ambiente estéril é mantido e o tecido é tratado corretamente como recomendado pelo fabricante¹⁸.

Enxertos ósseos de origem animal, principalmente os de origem bovina, podem suscitar o risco de transmissão de doenças, como da encefalopatia espongiiforme bovina aos seres humanos¹⁹⁻²⁰. Modelos de avaliação de risco desenvolvidos pelo Ministério Federal Alemão de Saúde e pela Associação Americana de Pesquisas e Fabricantes Farmacêuticos foram aplicados, e os resultados, a partir das análises realizadas, apresentaram que o risco de transmissão de doenças foi insignificante, o que pode ser atribuído aos rigorosos protocolos seguidos na aquisição e processamento do osso bovino utilizado no produto comercial²¹.

Estudos histológicos em humanos revelaram que os XE possuem excelente propriedade de osteocondução²²⁻²³. A interligação entre os poros em um sistema de malha grande facilita a angiogênese e a migração de osteoblastos²⁴. Muitos estudos histológicos têm demonstrado que as partículas de XE estavam rodeadas, em sua maior parte, por osso maduro. Em alguns canais haversianos,

foi possível observar pequenos capilares, células mesenquimais e osteoblastos em conjunto com osso novo¹⁷. Com o tempo, o XE torna-se integrado e subsequentemente é substituído por osso recém-formado. Tem sido relatado que o XE apresenta uma taxa de reabsorção muito baixa²⁵, pois toda proteína animal é removida, o que faz com que este biomaterial seja 100% constituído de hidroxiapatita cristalina. Essa hidroxiapatita é considerada biocompatível^{23,26}, sendo muito bem tolerada, e até o presente momento nenhuma reação adversa, tal como alergias ou rejeição das partículas de enxerto, foi relatada²⁷.

No presente estudo foi utilizado um xenoenxerto ósseo de origem equina (Bioteck, Vicenza, Itália) na forma de blocos esponjosos, os quais apresentam adequada resistência à deformação mecânica, principalmente aquelas causadas pela transfixação de parafuso de fixação. Os blocos de xenoenxerto foram esculpidos conforme a geometria do leito receptor de forma a obter o melhor ajuste entre as suas faces de contato. Não foram verificadas fraturas ou desagregação do bloco durante este procedimento. Este mesmo comportamento foi verificado na perfuração para colocação do parafuso de fixação e posteriormente, no momento de adaptação ao leito receptor.

Os resultados da análise tomográfica deste estudo demonstraram que houve um ganho de $4,36 \pm 0,45$ mm em relação à espessura óssea prévia à enxertia. Este resultado é muito próximo ao relatado por autores²⁸, que realizaram um estudo de reconstrução óssea em maxila anterior utilizando enxerto autógeno na forma de bloco, proveniente da crista ilíaca e do ramo mandibular, onde o ganho ósseo após cinco meses da enxertia foi de 4,93 mm e 3,23 mm, respectivamente.

A análise histomorfométrica foi realizada considerando três parâmetros: tecido mineralizado vital (TMV), tecido não mineralizado (TNM) e tecido mineralizado não vital (TMNV). A quantidade de TMV, que representa a quantidade de novo osso formado, foi de $11,34 \pm 5,23\%$. Ao compararmos estes resultados com o de outro estudo²⁹, que avaliou TMV em blocos de enxerto autógeno na maxila e obteve $25,1 \pm 11,2\%$ após seis meses de enxertia, observou-se que o enxerto xenógeno, pelas suas características já mencionadas, dificulta ou atrasa a formação de um novo osso, porém, não se pode afirmar que em uma avaliação mais tardia esta porcentagem de TMV não aumentaria. Neste mesmo estudo os autores avaliaram o comportamento dos enxertos ósseos homogêneos frescos congelados na forma de blocos corticomedulares, obtendo resultados para TMV de $9,3 \pm 3,8\%$. Desta forma, os resultados obtidos para o enxerto xenógeno se aproximam destes últimos e o colocam como uma opção válida à enxertia autógena.

A quantidade de TNM neste estudo foi de $44,45 \pm 5,55\%$, enquanto que a encontrada pelo outro²⁹ foi de $18,1 \pm 17,1\%$ para o enxerto ósseo autógeno, e de $52,5 \pm 11,7\%$ para o enxerto homogêneo corticomedular. A presença de tecido mole em um sítio de enxertia pode ser entendida como uma invasão do colágeno proveniente dos tecidos moles adjacentes, em uma tentativa

de encapsulamento do biomaterial ou como a presença de um tecido fundamental para a osteogênese, uma vez que é necessária a presença de colágeno para a fixação do cálcio da matriz extracelular. O que de fato pode-se observar é que os enxertos autógenos, devido as suas características de osseointegração, osseoindução e osteogênese, possuem um tempo de integração menor quando comparados aos outros tipos de biomateriais para regeneração óssea.

CONCLUSÃO

O uso do enxerto xenógeno em bloco resultou em adequado volume ósseo, possibilitando a instalação e osseointegração dos implantes, no entanto faz-se necessário um período de espera superior ao tradicionalmente utilizado em enxertia óssea autógena.

Referências

- Petrungaro PS, Amar S. Localized ridge augmentation with allogeneic block grafts prior to implant placement: case reports and histologic findings. *Implant Dent* 2005;14(2):139-48.
- Pelegrine AA, Costa CES, Correa MEP, Marques Jr. JFC. Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(5):535-42.
- Wiens JP. The use of osseointegrated implants in the treatment of patients with trauma. *J Prosthet Dent* 1992;67(5):670-8.
- Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(4):389-95.
- Nair UP, Nair MK. Maxillary sinusitis of odontogenic origin: cone-beam volumetric computerized tomography-aided diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(6):e53-7.
- Ebraheim NA, Yang H, Lu J, Biyani A, Yeasting RA. Anterior iliac crest bone graft. Anatomic considerations. *Spine* 1997;22(8):847-9.
- Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(Suppl.):218-36.
- Misch CM, Misch CE, Resnik RR, Ismail YH. Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: a preliminary procedural report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(3):360-6.
- Khan SN, Cammisa FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13(1):77-86.
- Macedo LG, de Macedo NL, Socorro AFM. Fresh-frozen human bone graft for repair of defect after adenomatoid odontogenic tumor removal. *Cell Tissue Bank* 2009;10(3):221-6.
- Araujo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: a 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(5):433-40.
- Grisdale J. The clinical applications of synthetic bone alloplast. *J Can Dent Assoc* 1999;65(10):559-62.
- Kang JS, Kim NH. The biomechanical properties of deep freezing and freeze drying bones and their biomechanical changes after in-vivo allograft. *Yonsei Med J* 1995;36(4):332-5.
- Breine U, Brånemark P-I. Reconstruction of alveolar jaw bone. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1980;14(1):23-48.
- Triplet RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(4):486-94.
- Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontol* 2000 1999;19:74-86.
- Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(6):835-40.
- Callan DP, Rohrer MD. Use of bovine-derived hydroxyapatite in the treatment of edentulous ridge defects: a human clinical and histologic case report. *J Periodontol* 1993;64(6):575-82.
- Precheur HV. Bone graft materials. *Dent Clin North Am* 2007;51(3):729-46.
- Hönig JF, Merten HA, Heinemann DE. Risk of transmission of agents associated with Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Plast Reconstr Surg* 1999;103(4):1324-5.
- Sogal A, Tofe AJ. Risk assessment of bovine spongiform encephalopathy transmission through bone graft material derived from bovine bone used for dental applications. *J Periodontol* 1999;70(9):1053-63.
- Zitzmann NU, Schärer P, Marinello CP, Schüpbach P, Berglund T. Alveolar ridge augmentation with Bio-Oss: a histologic study in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21(3):288-95.
- Sculean A, Berakdar M, Chiantella GC, Donos N, Arweiler NB, Brex M. Healing of intrabony defects following treatment with a bovine-derived xenograft and collagen membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):73-80.
- Orsini G, Traini T, Scarano A, Degidi M, Perrotti V, Piccirilli M et al. Maxillary sinus augmentation with Bio-Oss particles: a light, scanning, and transmission electron microscopy study in man. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005;74(1):448-57.
- Valentini P, Abensur D. Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17(3):232-41.
- Cohen RE, Mullarky RH, Noble B, Comeau RL, Neiders ME. Phenotypic characterization of mononuclear cells following anorganic bovine bone implantation in rats. *J Periodontol* 1994;65(11):1008-15.
- Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT. Xenograft for treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol* 1999;26(7):421-8.
- Monje A, Monje F, Hernandez-Alfaro F, Gonzalez-Garcia R, Suarez F, Galindo-Moreno P et al. Horizontal bone augmentation using autogenous block grafts and particulate xenograft in the severe atrophic maxillary anterior ridges. *J Oral Implantol* 2014;4:145-57.
- Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Pereira LA, Marcantonio Jr. E, Wenzel A. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts – a radiographic and histomorphometric comparison to autologous. *Clin Oral Implants Res* 2015;26(7):747-52.

Nota de esclarecimento

Nós, os autores deste trabalho, não recebemos apoio financeiro para pesquisa dado por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Nós, ou os membros de nossas famílias, não recebemos honorários de consultoria ou fomos pagos como avaliadores por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho, não possuímos ações ou investimentos em organizações que também possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Não recebemos honorários de apresentações vindos de organizações que com fins lucrativos possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho, não estamos empregados pela entidade comercial que patrocinou o estudo e também não possuímos patentes ou royalties, nem trabalhamos como testemunha especializada, ou realizamos atividades para uma entidade com interesse financeiro nesta área.

Endereço para correspondência

André Antonio Pelegrine

Rua das Areias, 37 – Cambuí
13024-530 – Campinas – SP
pelegrineandre@gmail.com