

Relação da angiogênese no carcinoma ductal primário da mama e a existência ou superveniência de metástases nos linfonodos axilares

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva¹

José Francisco Rinaldi²

José Rafael Macêa²

Victor Pereira²

Relationship of angiogenesis in the primary carcinoma of the breast and the existence or supervenience of metastasis in the axillary lymph nodes

Resumo

O diagnóstico preciso do estágio evolutivo do câncer de mama é crítico antes do tratamento e das decisões de conduta. O prognóstico da paciente pode, então, ser estimado com base em vários fatores, entre os quais o estado dos linfonodos axilares e a angiogênese do tumor primário. Angiogênese é o processo que permite a formação de novos vasos provenientes da rede vascular preexistente. É mecanismo complexo, que conduz a um fenótipo angiogênico parcialmente conhecido, envolvendo alterações bioquímicas, moleculares, genéticas e celulares. Tendo em vista as discrepâncias existentes na literatura quanto ao valor dos marcadores dos antígenos das células endoteliais no carcinoma primário da mama e a inexistência de trabalhos nacionais sobre o assunto, neste estudo avaliou-se o papel dos anticorpos para o CD34 e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) na identificação da angiogênese do carcinoma primário da mama, com vistas a possibilidades da existência de metástases dos linfonodos axilares. Foram estudadas 62 pacientes com carcinoma ductal invasivo primário da mama submetidas a tratamento cirúrgico radical ou conservador e linfonodectomia axilar. Pesquisaram-se as expressões dos marcadores angiogênicos CD34 e VEGF relacionados com variáveis clínicas e laboratoriais, com ênfase nos linfonodos axilares. Os resultados obtidos não permitiram inferir a existência de metástases nos linfonodos axilares antes da operação.

Unitermos

Neovascularização patológica
Antígeno CD34
Fator de crescimento
endotelial vascular (VEGF)
Neoplasias mamárias

Abstract

The precise diagnosis of the developmental stage of breast cancer is critical prior to treatment and for the decisions regarding conduct. The prognosis of the patient may, therefore, be estimated based on several factors, among them the status of the axillary lymph nodes and angiogenesis of the primary tumor. Angiogenesis is a process that allows the formation of new vessels that originate from the preexisting vascular network. It is a complex mechanism that leads to a partly known angiogenic phenotype that involves biochemical, molecular, genetic, and cellular alterations. In view of the existing discrepancies in the literature as to the value of the antigenic markers of the endothelial cells in the primary carcinoma of breast and the absence of national studies, this research evaluated the roles of antibodies for cluster of differentiation (CD34) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the identification of angiogenesis of the primary carcinoma of the breast, with prospects on the possibility of the existence of metastases of the axillary lymph nodes. Sixty-two patients were studied with primary invasive ductal carcinoma of the breast submitted to either radical surgical intervention or conservative axillary lymphadenectomy. The expression of the CD34 and VEGF markers were studied and correlated with clinical and laboratory variables with emphasis on the axillary lymph nodes. The obtained results do not allow inferring the existence of metastases in the axillary lymph nodes prior to the operation.

Key words

Angiogenesis
CD34
Vascular endothelial growth
factor (VEGF)
Breast cancer

Aceito para publicação em outubro de 2003.

1. Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM).

2. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo/Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (ISCMS/FCMSCSP).

Introdução

Dentre todos os fatores prognósticos do carcinoma da mama destacam-se o tamanho do tumor, seu tipo e grau de diferenciação histológicos, índices de proliferação e a presença ou não de receptores hormonais. Todavia, considera-se o comprometimento metastático dos linfonodos axilares como o fator de maior significado prognóstico. O comprometimento linfonodal axilar, além de importante no estadiamento, correlaciona-se com a escolha da terapia adjuvante e com a expectativa de sobrevida da paciente⁽³⁾.

A prática da linfonodectomia axilar, não obstante o comprometimento linfonodal ser de apenas 30%, acarreta o aumento da morbidade, afetando negativamente a qualidade de vida da maioria das doentes⁽¹¹⁾. Complicações potenciais das disseções axilares incluem infecções da ferida operatória e, principalmente, sintomas relacionados com o membro superior – rigidez, perda da sensibilidade, dor, neuropatias do plexo braquial e linfedema, psicologicamente angustiantes e funcionando como lembrete constante do câncer⁽⁵⁾.

A pesquisa do linfonodo sentinela trouxe enorme contribuição para a economia das linfonodectomias, principalmente nos estádios clínicos iniciais⁽¹⁹⁾.

Deste modo, grande parte dessas doentes poderia ser poupada da morbidade adicional ocasionada por amplas disseções axilares se, de algum modo, conseguíssemos correlacionar a ausência de metástases nos linfonodos com um fator bioquímico presente no tumor primário e, até, não realizar a pesquisa do linfonodo sentinela⁽²⁾.

É sabido que para o desenvolvimento do tumor primário da mama e das eventuais metástases linfonodais, há necessidade de suprimento sanguíneo adequado, ou seja, o crescimento de uma nova rede de vasos a partir da microcirculação preexistente. Essa neoformação é denominada angiogênese⁽⁴⁾.

O estudo da angiogênese teve grande impulso nos anos 1990 com a descoberta de vários anticorpos, na tentativa de marcação da célula endotelial neoformada no tumor primário da mama, sua relação com a predição do tempo de sobrevivência, sobrevivência livre de doença e fatores prognósticos loco-regionais, como o comprometimento dos linfonodos axilares^(6, 17).

Modernamente estudam-se os fatores angiogênicos, substâncias produzidas pelas células tumorais que vão estimular a multiplicação das células endoteliais de vasos preexistentes e formar uma rede de vasos novos e aporte de oxigênio e nutrientes. As concentrações teciduais no carcinoma primário da mama poderiam estar correlacionadas com o estado de comprometimento metastático linfonodal.

Nesta linha de raciocínio, objetivamos neste trabalho estudar a possível correlação existente entre a angiogênese no carcinoma ductal primário da mama, através da pesquisa

do *cluster of differentiation* (CD34), do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), e o comprometimento linfonodal axilar, associados a dados clínicos e laboratoriais.

Método

Foram estudadas 62 pacientes, no período de janeiro de 1999 a janeiro de 2002, portadoras de carcinoma primário da mama, estágio clínico II, do tipo ductal infiltrante, submetidas a tratamento cirúrgico radical ou conservador e linfonodectomia axilar. As peças cirúrgicas foram encaminhadas ao Departamento de Patologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e aí processadas, examinadas e os blocos e as respectivas lâminas, arquivados. Posteriormente, os blocos foram levados para o Laboratório de Imunoistoquímica do Instituto Adolfo Lutz, onde foram recortados. Depois foram preparadas lâminas para exame histológico – coradas pela hematoxilina-eosina (HE) para reexame histopatológico e para estudo imunoistoquímico.

As reações imunoistoquímicas obedeceram ao protocolo básico descrito por Santos *et al.*⁽¹⁴⁾. Os antígenos pesquisados, os anticorpos utilizados e as respectivas diluições foram: CD34, Class II, Clone QBEnd 10, Dako A/S (Código M7165/Denmark), 1:300; VEGF (A-20), Clone Policlonal, Santa Cruz Biotechnology Inc. (Código Sc-152/USA), 1:300; receptor de estrógeno, Clone 6F11, Labvision (Código MS391S/USA), 1:50; receptor de progesterona, Clone PgR 636, Dako Corporation (Código M3569/USA), 1:50.

A interpretação para o CD34 e o VEGF foi por avaliação microscópica realizada através de um sistema digital de processamento e análise de imagens em computador, no Laboratório de Ginecologia Experimental do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM). O sistema consiste de uma microcâmera Sony acoplada a microscópio Carl Zeiss, modelo Axiostar, com ocular de aumento de 40 vezes, que capta imagens das lâminas histológicas e as transmite para computador equipado com processador Intel Pentium II, 350MHz, 64Mb de memória RAM e placa digitalizadora, com software Image-lab I 2000® em ambiente Windows 1998.

A avaliação quantitativa foi pelo número de capilares do tecido tumoral, como preconizado por Weidner *et al.*⁽²⁰⁾, ou seja, uma ou mais células endoteliais situadas adjacentes a microvasos, a células neoplásicas ou a outro elemento estromal foram contadas como pertencentes a um microvaso.

Para avaliar a angiogênese dos cortes corados para antígeno CD34, estes foram submetidos à varredura em aumento de 100 vezes com microscópio de luz para escolha do campo de maior densidade microvascular (*hot spot*). A área escolhida foi marcada e a contagem dos microvasos foi realizada na totalidade do *hot spot*, usando-se aumento de 400 vezes.

Considerou-se padrão de positividade para VEGF a coloração acastanhada do citoplasma das células endoteliais, estromais e neoplásicas. As áreas quantificadas para VEGF coincidiram com as marcadas para CD34 na sobreposição das lâminas.

Dois examinadores qualificados fizeram a avaliação conforme os critérios acima, contando, no mínimo, mil células por lâmina. Calculou-se a porcentagem de expressão positiva (% de positividade) pela relação entre o número de células coradas em todos os campos microscópicos e o número total de células analisadas. Somente quando houve concordância entre ambos, os dados foram registrados.

Foram usados para análise estatística e inferencial: o teste *t* de Student, a análise de variância, a construção de intervalos de confiança para comparação de médias de três grupos e a regressão⁽¹⁶⁾.

Em todos os testes fixou-se o nível de significância descritivo (α) em 5% (0,05).

Resultados

Das 62 pacientes operadas, 33 tinham os linfonodos axilares não-comprometidos e 29 sim. O tamanho dos tumores variaram de 1 a 8cm, com média de 2,97cm. O número de linfonodos comprometidos variou de 1 a 17, com média de 2,5.

Os valores médios da imunoexpressão do CD34 foram: mínimo de 56, máximo de 482 e média de 290. Do VEGF: mínimo de 2, máximo de 1.003 e média de 783.

Os receptores de estrógeno foram positivos em 34 casos (54,84%) e negativos em 28 casos (45,16%). Os de progesterona, positivos em 29 casos (46,77%) e negativos em 33 casos (53,23%).

A análise estatística inferencial para o CD34 e VEGF por regressão para parâmetros de ordem clínica, como idade, tamanho dos tumores e número de linfonodos comprometidos, e pelo teste *t* de Student para o *status* menopausal não demonstrou correlação entre os mesmos.

Os resultados referentes à correlação do CD34 e VEGF com os parâmetros de ordem imunoistoquímica, os receptores de estrógeno, os de progesterona e o grau de diferenciação tumoral não foram estatisticamente significantes.

Foi estudada a relação da imunoexpressão do CD34 e do VEGF das doentes com linfonodos axilares não-comprometidos e daquelas com metástase com o *status* menopausal, os receptores de estrógeno, os receptores de progesterona e o grau de diferenciação tumoral. Em ambos os casos não houve relação estatisticamente significativa (**Tabelas 1, 2, 3 e 4**).

Visto que não se obteve resultados estatisticamente significantes, fez-se a relação entre os dois marcadores CD34 e VEGF. O índice de Pearson de 0,752, $p < 0,001$ indica que houve correlação entre estes dois marcadores.

Discussão

Dentre os fatores prognósticos do carcinoma mamário mais utilizados atualmente, o comprometimento dos linfonodos axilares e a avaliação histopatológica do tumor associada a métodos imunoistoquímicos nos dão mais segurança para orientar a doente no pós-operatório imediato quanto à possível complementação terapêutica.

Com a evolução da medicina, o tratamento cirúrgico do câncer da mama teve redução sensível no seu porte, no

Tabela 1 – Relação entre a imunoexpressão do CD34 e as variáveis clínicas e histológicas em 33 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares não-comprometidos

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	10	291	150	$p = 0,67^t$
	Pós-menopausa	23	314	115	
Receptor estrogênico	Negativo	11	249	142	$p = 0,095^t$
	Positivo	22	336	107	
Receptor de progesterona	Negativo	15	288	141	$p = 0,45^t$
	Positivo	18	323	111	
Grau histológico	GI	14	318	134	$p = 0,904^@$
	GII	15	296	121	
	GIII	4	307	139	

^t de Student; [@]análise de variância; $p = 0,05$.

Tabela 2 – Relação entre a imunoexpressão do CD34 e as variáveis clínicas e histológicas em 29 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares comprometidos

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	14	289	148	$p = 0,56^t$
	Pós-menopausa	15	257	141	
Receptor estrogênico	Negativo	17	277	142	$p = 0,84^t$
	Positivo	12	266	149	
Receptor de progesterona	Negativo	18	278	154	$p = 0,78^t$
	Positivo	11	263	128	
Grau histológico	GI	6	233	134	$p = 0,454^@$
	GII	11	251	134	
	GIII	12	312	156	

^t de Student; [@] análise de variância; $p = 0,05$.

Tabela 3 – Relação entre a imunoexpressão do VEGF e as variáveis clínicas e histológicas em 33 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares não-comprometidos

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	10	864	324	$p = 0,69^t$
	Pós-menopausa	23	812	376	
Receptor estrogênico	Negativo	11	713	450	$p = 0,27^t$
	Positivo	22	884	295	
Receptor de progesterona	Negativo	15	831	343	$p = 0,95^t$
	Positivo	18	824	378	
Grau histológico	GI	14	832	364	$p = 0,902^@$
	GII	15	844	335	
	GIII	4	751	499	

^t de Student; [@] análise de variância; $p = 0,05$.

sentido conservador. Assim selecionamos as doentes nas quais evitamos a dissecação axilar por não apresentarem acometimento metastático do linfonodo sentinela⁽¹⁹⁾. Por outro lado, a investigação quanto ao prognóstico avançou significativamente.

Avanços recentes na técnica imunoistoquímica em amostras parafinadas de cortes histológicos do tumor permitiram detecção de vários antígenos, anteriormente passíveis de estudo apenas em material congelado, facilitando a avaliação do prognóstico das doentes oncológicas⁽¹⁵⁾.

Potenciais interações de oncogenes entre si, com atividade proliferativa, e possíveis relações com a angiogênese são de grande interesse para a elucidação dos eventos envolvidos na progressão do carcinoma de mama.

Tivemos nossa atenção chamada para a angiogênese.

A avaliação da angiogênese no tumor primário contando microvasos, inicialmente proposta por Weidner *et al.*⁽²⁰⁾, deve seguir parâmetros estritamente definidos e padrões relacionados ao processamento da técnica imunoistoquímica⁽¹⁸⁾ para ser clinicamente relevante. Por isso, o presente estudo incluiu uma fase piloto para avaliar o processamento e a titulação dos anticorpos no Instituto Adolfo Lutz, garantindo maior reprodutibilidade. A literatura sugere que o emprego dos anticorpos monoclonais anti-CD31, o fator VIII e o anti-CD34, mais confiável, foi mais reprodutível para a avaliação da angiogênese dos carcinomas da mama⁽¹⁰⁾. Mais recentemente, esta avaliação pôde ser feita também por análise de estrato de citosol de câncer da mama para o antígeno endotelial VEGF, molécula polifuncional expressa no citoplasma das células tumorais e que está implicada na proliferação e

Tabela 4 –Relação entre a imunexpressão do VEGF e as variáveis clínicas e histológicas em 29 mulheres operadas de carcinoma ductal primário da mama com linfonodos axilares comprometidos

Variável	Categoria	n	Média	Desvio-padrão	p
Status menopausal	Pré-menopausa	14	809	368	$p = 0,37^t$
	Pós-menopausa	15	677	418	
Receptor estrogênico	Negativo	17	767	372	$p = 0,41^t$
	Positivo	12	704	436	
Receptor de progesterona	Negativo	18	743	381	$p = 0,97^t$
	Positivo	11	738	331	
Grau histológico	GI	6	533	480	$p = 0,309^@$
	GII	11	842	327	
	GIII	12	753	397	

^t de Student; [@]análise de variância; $p = 0,05$.

migração das células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular do tumor com maior aporte de oxigênio e nutrientes⁽⁶⁾.

Visto que a concentração de microvasos (*hot spot*) no tumor primário poderia fornecer informação prognóstica na predição de metástases a distância, e outrossim do comprometimento dos linfonodos axilares, sugeriu-se que talvez contra-indicasse a pesquisa do linfonodo sentinela e a necessidade das linfonodectomias^(2,7,8)

Paradiso *et al.*⁽¹³⁾, apesar de estudarem cânceres de mama no estágio clínico IV, observaram, como nós, a não-significância da relação da densidade microvascular (MVD), marcada pelo CD34, com os principais dados clinicopatológicos – a idade, tamanho e grau histológico do tumor e *status* dos receptores.

Ou seja, na literatura há muitos registros a respeito da contagem dos microvasos por meio do fator VIII, do CD31 e do CD34 e pela expressão do VEGF no carcinoma invasivo da mama. A falta de padronização dos métodos, não obstante a proposição de Vermeulen *et al.*⁽¹⁸⁾, explicaria a diferença dos resultados anotados.

Na relação do carcinoma primário da mama com o comprometimento dos linfonodos axilares, Toi *et al.*⁽¹⁷⁾ e Nakopoulou *et al.*⁽¹²⁾, estudando a MVD com o fator VIII, não verificaram relação estatística. Guidi *et al.*⁽⁷⁾, com o mesmo marcador, observaram significância. Arapandoni *et al.*⁽¹⁾ usaram o CD34 e não viram significância. Na expressão do VEGF, Lantzcht *et al.*⁽⁹⁾ não registraram significância, enquanto que Jiang *et al.*⁽⁸⁾ observaram o contrário.

Visto que na literatura as informações são muito desconstruídas quanto aos tipos de marcadores angiogênicos e de variáveis utilizadas para pesquisa, principalmente para os linfonodos axilares, no presente trabalho utilizamos os marcadores CD34 e VEGF.

Para facilitar o entendimento dos nossos resultados, fizemos a análise estatística da relação dos marcadores CD34 e VEGF com os parâmetros clínicos e laboratoriais mais citados na literatura. Cotejamos com idade, estado menopausal, tamanho do tumor, receptores de estrógeno e de progesterona, grau histológico de diferenciação tumoral e comprometimento metastático dos linfonodos axilares.

Em todas análises estatísticas, relacionando o CD34 e VEGF no carcinoma ductal infiltrante da mama de forma univariada e por regressão linear com os parâmetros clínicos e laboratoriais, não encontramos significância estatística, nem mesmo com o comprometimento ou não dos linfonodos axilares.

A análise estatística da relação entre CD34 e VEGF mostrou-se significativa (índice de Pearson 0,752 e $p < 0,001$), indicando haver confiabilidade dos resultados obtidos por nós.

Estudamos a angiogênese no carcinoma ductal primário invasivo da mama com os marcadores CD34 e VEGF com a finalidade de verificar a possível relação entre ela e a existência ou superveniência de metástases nos linfonodos axilares. Se comprovada, a biópsia do tumor antes da operação nos daria elementos para evitar a dissecação axilar – talvez até a exérese do linfonodo sentinela, além de haver significativo avanço prognóstico e terapêutico. Não obtivemos a definição pretendida, o que nos incentivava a insistir nessa linha de pesquisa.

Agradecimento

Agradecemos ao Núcleo de Apoio à Publicação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (NAP-SC) o suporte técnico-científico à publicação.

Referências bibliográficas

1. ARAPANDONI-DADIOTI P, GIATROMANOLAKI A, THIHIA H, HARRIS AL, KOUKOURAKIS MI. Angiogenesis in ductal breast carcinoma. Comparison of microvessel density between primary tumour and lymph node metastasis. *Cancer Lett* 1999; 137: 145-50.
2. BOSARI S, LEE AK, DeLELLIS RA, WILEY BD, HEATLEY GJ, SILVERMAN ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-61.
3. CLARK GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 117-26.
4. FOLKMAN J, KLAGSBRUN M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-7.
5. GANZ PA. The quality of life after breast cancer-solving the problem of lymphedema. *N Engl J Med* 1999; 340: 383-5.
6. GASPARINI G, TOI M, GION M *et al.* Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 139-47.
7. GUIDI AJ, BERRY DA, BROADWATER G *et al.* Association of angiogenesis in lymph node metastases with outcome of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 486-92.
8. JIANG X, HUANG X, LI J. The correlation between tumor angiogenesis and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1997; 35: 583-5.
9. LANTZSCH T, HEFLER L, KRAUSE U *et al.* The correlation between immunohistochemically-detected markers of angiogenesis and serum vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 1925-8.
10. MARTIN L, HOLCOMBE C, GREEN B, WINSTANLEY JW, LEINSTER SJ. Vascular heterogeneity in breast cancer assessed by microangiography and immunohistochemistry. *Br J Surg* 1996; 83: 702-6.
11. MOFFAT JR FL, SENOFKY GM, DAVIS K, CLARK KC, ROBINSON DS, KETCHAM AS. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good, but all is better. *J Surg Oncol* 1992; 51: 8-13.
12. NAKOPOULOU L, LEKKAS N, LAZARIS AC *et al.* An immunohistochemical analysis of angiogenesis in invasive breast cancer with correlations to clinicopathologic predictors. *Anticancer Res* 1999; 19: 4547-53.
13. PARADISO A, RANIERI G, SILVESTRIS N *et al.* Failure of primary breast cancer neoangiogenesis to predict pattern of distant metastasis. *Clin Exp Med* 2001; 1: 127-32.
14. SANTOS RTM, WAKAMATSU A, KANAMURA CT, NONOGAKI S, PINTO GA. Procedimentos laboratoriais em imunoistoquímica e hibridização "in situ". In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassallo J. Manual de Imunoistoquímica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia. 1999; 237-859.
15. SHI SR, COTE RJ, TAYLOR CR. Antigen retrieval immunohistochemistry: past, present, and future. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: 327-43.
16. SIEGEL S. Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil. 1975.
17. TOI M, INSADA K, HOSHINA S, SUZUKI H, KONDO S, TOMINAGA T. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor are frequently coexpressed in highly vascularized human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 961-4.
18. VERMEULEN PB, GASPARINI G, FOX SB *et al.* Quantification of angiogenesis in solid human tumors: an international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2474-84.
19. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
20. WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F *et al.* Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-87.

Endereço para correspondência

José Francisco Rinaldi
Av. Moema 265 Cj. 51 - Planalto Paulista
CEP 04077-020 - São Paulo-SP
Tel./Fax: (11) 5051-1917
e-mail: rinaldijf@terra.com.br