

Angiogênese em carcinoma de células escamosas de língua e lábio inferior **Angiogenesis in tongue and lower lip squamous cell carcinoma**

Gleicy Fátima Medeiros de SOUZA

Doutora em Patologia Oral – Professora da Disciplina de Patologia Geral – Universidade Católica de Pernambuco – UNICAP – Recife – PE – Brasil

Roseana de Almeida FREITAS

Doutora em Patologia Oral – Professora da Disciplina de Patologia Oral – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal – RN – Brasil

João Luis de MIRANDA

Doutor em Patologia Oral – Professor da Disciplina de Patologia Geral e Bucal – Faculdades Federais Integradas de Diamantina – FAFEID – Diamantina – MG – Brasil

RESUMO

A angiogênese tumoral tem sido associada com a agressividade das neoplasias, inclusive nos carcinomas da cavidade oral. O objetivo deste trabalho foi avaliar a correlação existente entre o índice angiogênico e o grau histológico de malignidade em 8 casos de carcinomas de células escamosas de lábio inferior e 10 de língua, analisados segundo o sistema recomendado por Bryne (1998) e classificados como de alto e baixo escore conforme Anneroth et al. (1986). A vascularização foi mensurada através da contagem das células endoteliais imunocoradas pelos anticorpos FvW e CD31 em cinco campos de maior densidade vascular na profundidade tumoral. Os resultados constataram que a marcação com o anticorpo FvW foi mais homogênea e eficiente (100% dos casos positivos), que o CD31 (55,5% de positividade). Não foi evidenciada correlação significativa entre a contagem microvascular (MVC) e a gradação histológica das lesões em ambas localizações. Estes resultados sugerem que a avaliação da angiogênese tumoral não representa um bom marcador para avaliação do comportamento biológico de carcinomas de células escamosas de lábio inferior e língua.

UNITERMOS

Carcinoma de células escamosas; angiogênese; fator VIII; antígenos CD 31.

INTRODUÇÃO

A angiogênese representa um processo fundamental para o desenvolvimento tumoral em virtude de fornecer aporte nutricional às células neoplásicas proliferantes e estabelecer condições favoráveis à disseminação metastática. Quando os tumores sólidos atingem um volume de 1 a 2 mm², seu crescimento passa a ser diretamente dependente da angiogênese. O processo de progressão de uma célula normal para a malignidade envolve, dentre muitos mecanismos, a capacidade de estimular a angiogênese, através do aumento da secreção de fatores vaso-indutores e diminuição dos inibidores. Sendo a hipóxia um importante sinalizador para o desencadeamento da liberação de citocinas angiogênicas, assim, influenciando na progressão tumoral e metástase. Logo, a carcinogênese encontra-se

diretamente relacionada com a neovascularização, a qual decorre do desequilíbrio entre os fatores angiogênicos e anti-angiogênicos, secretados pelas células neoplásicas, onde a inibição da angiogênese limita o crescimento da neoplasia ^{14, 17}.

Tem sido caracterizada uma ampla variedade de fatores de crescimento e citocinas como estimuladores deste processo, como os fatores de crescimento fibroblástico (FGF), de crescimento vascular endotelial (VEGF) e de crescimento celular endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), os quais são liberados pelas células tumorais e tidos como estimuladores da proliferação, invasão e atividade quimiotática endotelial em carcinomas de células escamosas, inclusive da cavidade oral. Os estudos são claros em demonstrar que a neutralização destes fatores inibe o crescimento tumoral, sendo possível sua utilização como indicador prognóstico de metástase ⁶.

A neovascularização, tanto é estimulada por fatores liberados pelas células tumorais, como pelas células imunes do hospedeiro como macrófagos e mastócitos. Os macrófagos ativados podem secretar substâncias estimuladoras como fator de crescimento transformante alfa (TGF α), angiotropina, fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e fator de crescimento fibroblástico (FGFb). Os mastócitos são ricos em heparina, substância capaz de mobilizar o FGFb da matriz extracelular, protegendo-a da degradação e potencializando a angiogênese. Finalmente, os linfócitos têm a capacidade de secretar fatores angiogênicos, citocinas e fatores quimiotáticos para as células, dentre elas os macrófagos e mastócitos⁷.

A neoformação vascular e as substâncias envolvidas na tumorigênese têm papel importante como método de determinação prognóstica¹¹ representando, assim, mais um mecanismo para acompanhamento da evolução e confirmação da eficiência das técnicas terapêuticas aplicadas aos pacientes oncológicos. A avaliação do prognóstico tumoral tem importância ímpar, pois mesmo os tumores de igual estadiamento clínico apresentam, em alguns casos, comportamentos diferentes. Sendo fundamental, portanto, a aplicação de métodos complementares de diagnóstico e classificação, como a gradação histológica, por exemplo, para a determinação da tendência quanto ao curso evolutivo da lesão²¹. Estudos relacionando a gradação histológica com o comportamento clínico dos carcinomas orais têm sido realizados, com a finalidade de obter critérios de avaliação e planejamento terapêutico, permitindo um prognóstico mais seguro¹⁰. Destacando-se na literatura o trabalho de Anneroth *et al.* (1986)², os quais desenvolveram um sistema baseado nas características celulares tumorais e na relação tumor-hospedeiro.

Com relação ao prognóstico das lesões, vêm sendo verificada a existência de correlação significativa com o índice angiogênico, especialmente no câncer. Apesar dos vários trabalhos encontrados na literatura a cerca da importância desta relação^{18,19} existem, ainda, muitas controvérsias a respeito do tema, com algumas pesquisas demonstrando resultados contrários^{3,4,9}.

Nos mais variados tumores humanos a angiogênese pode ser mensurada por microscopia ótica, através da quantificação dos vasos sanguíneos presentes nas áreas de maior densidade destes nos tecidos. Sua evidência é feita aplicando-se anticorpos com afinidade por epítomos específicos da célula endotelial, como o fator von Willebrand ou fator VIII, o CD31 entre outros¹. Porém os autores são conflitantes na indicação do marcador imuno-histoquímico que ofe-

rece melhor resultado, porém de acordo com Gleich *et al.* (1997)⁸; Marinho *et al.* (1997)¹³ e Tomoda *et al.* (1999)²⁰ o fator VIII é o anticorpo de eleição na avaliação da angiogênese. Contrariamente Petruzzelli (1996)¹⁵ recomenda o anticorpo CD31 como melhor marcador.

Portanto, o objetivo deste experimento consistiu na avaliação da associação entre o índice angiogênico e o grau de malignidade histológica em carcinoma de células escamosas localizados em lábio inferior e língua, a fim de investigar possíveis correlações que possam contribuir para um melhor entendimento do comportamento biológico destes tumores.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados para este estudo 10 (dez) casos de carcinoma de células escamosas de língua e 08 (oito) de lábio inferior pertencentes aos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Para a determinação do grau de malignidade de cada lesão o material foi analisado através da microscopia de luz em cortes histológicos de 5 μ m de espessura corados pelo método da hematoxilina-eosina. Segundo recomendação proposta por Bryne (1998)⁵ foram avaliadas nas áreas mais infiltrativas de cada espécime tecidual (Figuras 1 e 2) os parâmetros grau de ceratinização, pleomorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltrado de células inflamatórias, mensurados em escores de 1 a 4. Calculou-se, então, o escore médio referente a cada caso, classificando-os como de baixo escore de malignidade (1,0 a 2,5) ou de alto escore (2,6 a 4,0) de acordo com Anneroth *et al.* (1986)². Esta análise foi realizada simultaneamente por dois observadores previamente calibrados, utilizando-se um microscópio de múltipla observação.

Para o estudo imuno-histoquímico foram obtidos cortes de 3 μ m de espessura a partir de espécimes teciduais fixados em formol a 10% e incluídos em parafina, que foram estendidos em lâminas de vidro, previamente limpas e desengorduradas, preparadas com adesivo à base de organossilano (3-aminopropil-trietoxi-silano, Sigma Chemical C.O., USA). Os cortes obtidos foram corados pelo método da Estreptoavidina-Biotina (SABC, do inglês Streptavidin-Biotin Complex), utilizando-se os anticorpos monoclonais CD31 (JC70A, Dako) e o Fator von Willebrand (FvW) (F8/86, Dako) para a identificação das células endoteliais e estruturas vasculares, nas diluições de 1:20

e 1:25, respectivamente, após recuperação antigênica com a tripsina 0,4% e incubação por 18h a 4° C para ambos anticorpos.

O índice angiogênico foi determinado através da técnica de contagem microvascular (MVC) segundo Maeda *et al.* (1995)¹², sendo analisadas as áreas com maior número de vasos na profundidade da lesão, ou seja, a interface da lesão/hopedeiro. As áreas de maior vascularização foram identificadas utilizando-se um aumento de 40x. Qualquer célula ou grupo celular endotelial, corado positivamente separado dos microvasos adjacentes, das células tumorais e de outros elementos do tecido conjuntivo, foi considerado como um vaso unitário, assim como, também, os vasos contendo lúmen. Estruturas ramificadas foram contadas como vasos, mesmo com descontinuidade na sua estrutura. A contagem dos vasos procedeu-se

em cinco campos, selecionados previamente como de elevada densidade vascular, com o microscópio regulado para um aumento de 200x, sendo utilizado um microscópio de luz, ao qual foi adaptado um retículo para estereologia WEIBEL NGW2, objetivando evitar a recontagem de estruturas. A contagem microvascular (MVC) foi determinada duas vezes por um único investigador, em dois momentos diferentes, sendo expresso como o número médio de vasos em cada caso estudado.

Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva e inferencial, sendo aplicados o teste t de *Student* e o Coeficiente de Correlação de *Pearson*, adotando-se nível de significância de 5% em todos os testes. Foram utilizados os dados provenientes do anticorpo que obteve positividade em mais de 90% da amostra, ou seja, o FvW.

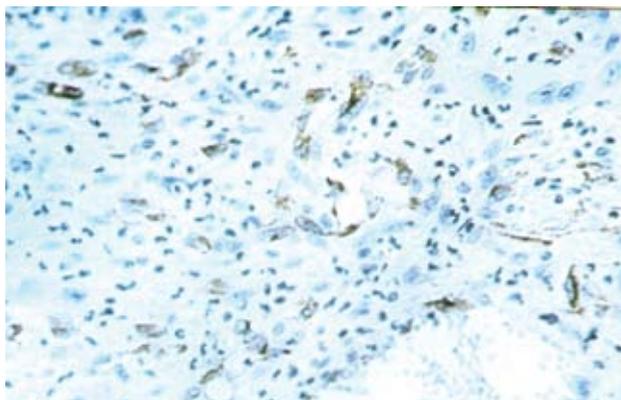


FIGURA 1 – Carcinoma de células escamosas de lábio inferior, área de interface tumor/estroma exibindo padrão de invasão em estruturas cordonais e em ninhos celulares, com presença de ceratinização e intenso infiltrado inflamatório (HE 40x). Natal/RN -2001.

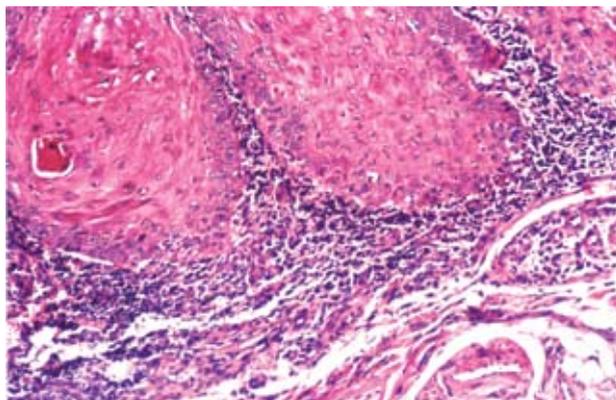


FIGURA 2 – Carcinoma de células escamosas de língua, interface tumor/estroma, onde se observa pleomorfismo nuclear moderado, focos de vascularização, intenso infiltrado inflamatório e feixes musculares (HE 100x). Natal/RN -2001.

RESULTADOS

Tabela 1 – Escores de malignidade dos carcinomas de células escamosas de lábio inferior e língua. Natal/RN – 2001

ESCORE DE MALIGNIDADE	CASO / LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	LÁBIO INFERIOR									
	1,75 ↓	2,0 ↓	1,5 ↓	1,5 ↓	1,75 ↓	2,5 ↓	1,75 ↓	1,75 ↓	-	-
	LÍNGUA									
	2,0 ↓	3,0 ↑	2,25 ↓	2,25 ↓	2,25 ↓	2,25 ↓	2,75 ↑	3,25 ↑	2,75 ↑	2,25 ↓

Tabela 2 – Índice angiogênico (MVC) dos carcinomas de células escamosas orais de lábio inferior e língua, utilizando-se os anticorpos fator von Willebrand (FvW) e CD31. Natal/RN – 2001

Índice angiogênico	CASO / LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	LÁBIO INFERIOR									
MVC (FVW)	75,5	52,9	47,9	96,9	38,7	19,3	49	28,5	-	-
MVC (CD31)	36,1	-	84,3	-	-	18,2	-	13,4	-	-
	LÍNGUA									
MVC (FVW)	51,4	29,7	29,2	38,3	60,7	65,2	14,5	5,2	37,7	28,7
MVC (CD31)	33	26,6	-	39,9	37,8	-	-	4,6	93	-

Tabela 3 – Estatísticas descritivas do MVC, segundo a localização anatômica. Natal/RN – 2001

Localização anatômica	MVC					
	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Lábio inferior	8	51,1	48,41	25,01	19,3	96,9
Língua	10	36,1	33,71	19,01	5,2	65,2
Total	18	42,71	38,51	22,6	5,2	96,9

DISCUSSÃO

Dos 18 casos de carcinomas de células escamosas incluídos neste estudo, 11 acometeram pacientes do gênero masculino (61,1%) e 7, feminino (38,9%). A maior parte dos casos ocorreu em indivíduos entre 51 e 70 anos de idade em ambas localizações. Após a análise morfológica da cada lesão, verificou-se que 100% dos casos de lábio inferior foram classificados como de baixo escore de malignidade e 40% dos casos localizados em língua, como de alto escore de malignidade (Tabela 1).

Na busca de se estabelecer prognósticos mais precisos para os casos de carcinomas escamosos orais, numerosos estudiosos vêm investigando a confiabilidade de parâmetros clínicos, morfológicos e moleculares. Lesões com um baixo grau de diferenciação histológica tendem a ser mais agressivas e infiltrativas, sugerindo, portanto, um pior comportamento, sendo a língua uma das localizações onde normalmente observa-se esta tendência^{10, 21}. Tais informações são condizentes com os resultados deste experimento, uma vez que os carcinomas de língua exibiram um alto escore de malignidade em 40% dos casos gerando, assim, uma expectativa de um prognóstico mais

sombrio. Contrariamente, as lesões de lábio inferior apresentaram em 100% dos casos, baixo escore de malignidade, exibindo, portanto, uma previsão de comportamento menos agressivo.

Um importante processo envolvido na carcinogênese desde o seu estágio inicial até aqueles mais avançados de disseminação tumoral, é o da angiogênese. Muitos autores observam que a sua quantificação representa um indicador prognóstico sensível, muito mais que os parâmetros clínicos convencionais^{5, 6, 7, 11, 16}.

Observa-se na Tabela 2, que o anticorpo FvW reagiu positivamente em 100% dos casos de carcinomas de células escamosas de lábio inferior e língua. Por sua vez, o CD31 reagiu em apenas 50% dos casos de lábio inferior e 60% de língua, correspondendo a um total de 55,5% de imunorreatividade em toda a amostra utilizada.

A efetiva reatividade ao anticorpo FvW em 100% dos casos aqui analisados, demonstra uma melhor eficiência deste na identificação de estruturas vasculares, observação esta corroborada pelos achados de Gleich *et al.* (1997)⁸; Marinho *et al.* (1997)¹³ e Tomoda *et al.* (1999)²⁰, especialmente, em decorrência da facilidade de sua interpretação quando comparado com o CD31. Os resultados deste trabalho não demonstram boa

efetividade do CD-31 para a quantificação da vascularização, dados estes que se confrontam com os obtidos por Petruzzelli (1996)¹⁵, que recomendam a mensuração da angiogênese, estabelecida pelo anticorpo anti-CD31, como indicador prognóstico para pacientes com carcinomas de laringe e cavidade oral.

A reatividade celular observada foi restrita ao citoplasma das células endoteliais, sendo representada por coloração acastanhada independente da intensidade da coloração (Figura 3), isto é, o suficiente para a diferenciação entre as células positivas e negativas. Verificou-se, ainda, uma distribuição heterogênea da vascularização, porém as regiões de limite tumor-

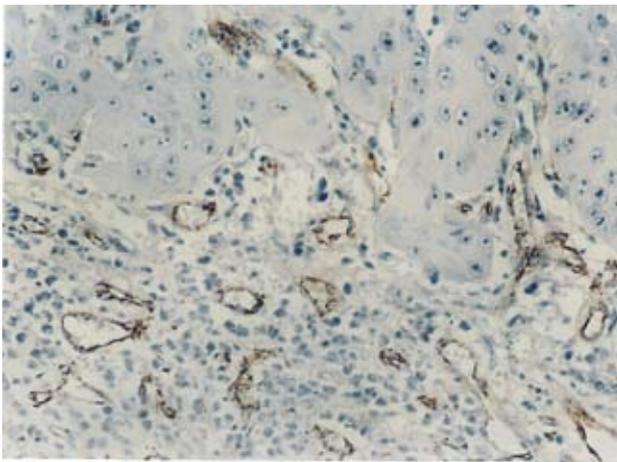


FIGURA 3 – Carcinoma de células escamosas de lábio inferior, marcação imuno-histoquímica para o anticorpo FvW em vasos sanguíneos e em ocasionais células endoteliais na região de interface tumor/estroma (200x). Natal/RN -2001.

Nos dois sítios analisados a relação entre angiogênese (MVC) e escore de malignidade exibiu no lábio inferior $r = -0,60$, $p = 0,012$ (Figura 5) e língua $r = 0,71$, $p = 0,025$ (Figura 6), teste de correlação de Pearson com $r < 1$ e uma associação inversamente proporcional, apesar de um grau de significância “p” menor que 0,05. Segundo estes resultados estatísticos, os dados deste estudo demonstram uma correlação pouco segura entre as variáveis supracitadas, pois a partir desta análise não é possível prever com precisão e segurança a existência de uma relação que permita o seu estabelecimento com grau de confiabilidade seguro, existindo, portanto, possibilidades de erro

hospedeiro foram as que exibiram maior densidade vascular, em ambas localizações (Figuras 3 e 4), assemelhando-se aos dados encontrados por Maeda (1995)¹².

Conforme os dados obtidos neste estudo não foi observada através do teste “t” de Student ($p = 0,167$) correlação significativa entre o índice angiogênico (MVC), e a localização anatômica (Tabela 3). Estas informações, à semelhança de outros trabalhos registrados na literatura, corroboram a inexistência de associações significativas entre a mensuração da angiogênese e determinadas informações clínicas como a idade, gênero e localização anatômica^{3,9}.

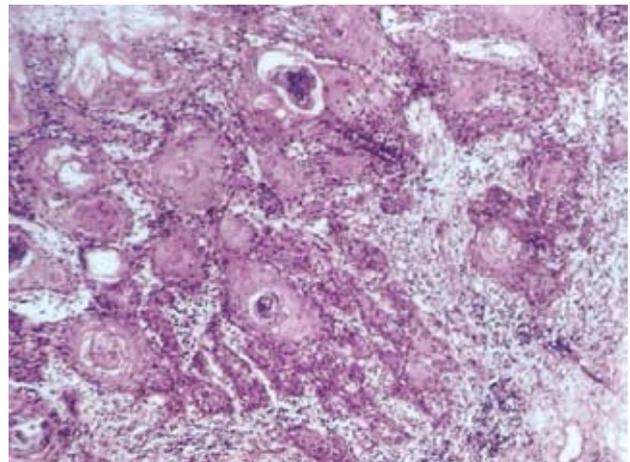


FIGURA 4 – Carcinoma de células escamosas de língua, marcação imuno-histoquímica para o anticorpo FvW, predominantemente, nas células endoteliais e alguns vasos sanguíneos na região de interface tumor/estroma (200x). Natal/RN -2001.

numa previsão prognóstica desta natureza, portanto, não recomendando a sua utilização como indicador de agressividade tumoral nestas lesões.

Hagedorn *et al.* (1998)⁴ e Artese *et al.* (2001)³, relatam que a determinação do índice angiogênico não se configura como um bom indicador de prognóstico em carcinomas de cavidade oral, fato concordante com os achados deste experimento. Entretanto, Tipoe *et al.* (1996)¹⁹, Shiptzer *et al.* (1996)¹⁸ e Poon, Fan, Wong (2001)¹⁶ salientam a existência de uma forte associação entre o grau de vascularização com o estágio avançado da doença, metástase e profundidade de invasão em tumores, inclusive de mucosa jugal e língua.

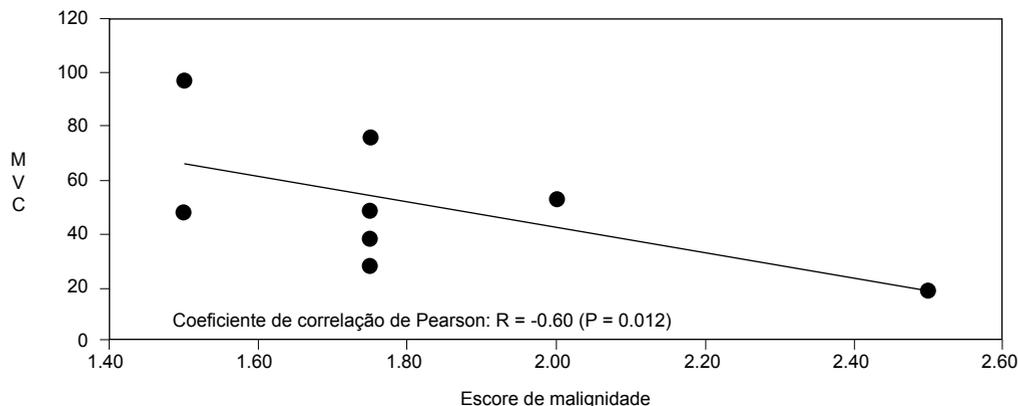


Figura 5 – Correlação entre MVC e escore de malignidade em lábio inferior. Natal/RN -2001.

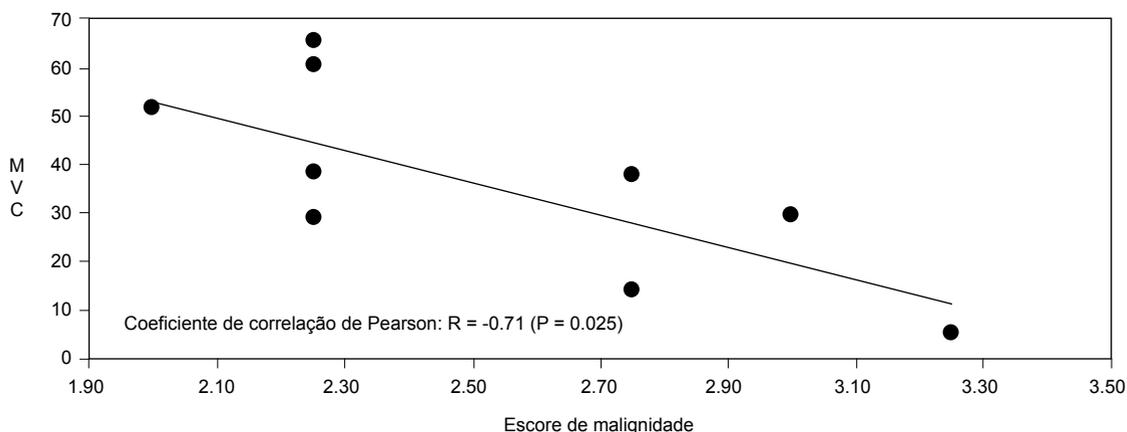


Figura 6 – Correlação entre MVC e escore de malignidade em língua. Natal/RN -2001.

CONCLUSÃO

A importância da angiogênese no desenvolvimento das neoplasias malignas é inquestionável. Os resultados conflitantes observados na literatura e corroborados por este trabalho apontam para a necessidade da padronização de metodologias de mensuração da angiogênese nos carcinomas de modo geral, as quais permitam esclarecer de forma segura a influência deste processo na evolução e na determinação do seu

prognóstico, inclusive na cavidade oral e, em especial, nos carcinomas de células escamosas de lábio inferior e língua. Permitindo, com isto, a sua reprodutibilidade nos mais variados centros de pesquisa, com o objetivo de que este possa ser mais um parâmetro seguro passível de ser utilizado como ferramenta na identificação do potencial biológico tumoral e como adjuvante das técnicas terapêuticas disponíveis.

ABSTRACT

The tumoral angiogenesis has been controversially associated with the aggressivity of neoplasias, included the carcinomas of the oral cavity. The purpose of this research was to evaluate the correlation among angiogenic index and the histological malignancy grading in 8 cases of lower lip squamous cell carcinomas (SCC) and 10 (SCC) of tongue, using the grading system recommended by Bryne (1998) and classificate as high and low in accordance with Anneroth et al. (1986) parameters. The vascularization was measured through the count of immunostained endothelial cells by the FvW and CD 31 antibodies in five areas with high vascular density in tumoral depth. The results find out that the FvW positivity was more evident and uniform (in 100% of cases) in both areas, than CD31 that showed only 55,5% of positivity of total lesions. No significant correlations were found between the microvessel counts (MVC) and histological malignancy grading of lesions. Our results suggest that the angiogenesis index no represent important correlation with biological behavior of the squamous cell carcinoma of lower lip and tongue .

UNITERMS

Squamous cell carcinoma; Angiogenesis; VIII factor; antígenos, CD31.

REFERÊNCIAS

- Alves VAF, Bacchi CE, Vassalo J. Manual de Imunohistoquímica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1999.
- Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of the mouth related to clinical evaluation. Scand J Dent Res 1986; aug.; 94(4):347-6.
- Artese L, Rubini C, Ferrero G, Fioroni M, Santinelli A, Piatelli A. Microvessel density (MVD) and vascular endothelial growth factor expression (VEGF) in human oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res 2001; jan-feb.; 21(1B):689-5.
- Brahimi-horn C, Berra F, Pouyssegur J. Hypoxia: the tumor's gateway progression along the angiogenic pathway. Trends Cell Biol 2001; nov.; 11(11):S32-6.
- Bryne M. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? Oral Disease 1998; jun.; 4(2):70-7.
- Douglas C.R. Patofisiologia Oral: fisiologia normal e patológica aplicada à Odontologia e Fonoaudiologia. 1. ed. São Paulo: Pancast; 2000. v I, p. 658; v II, p.678.
- Forootan SS, Jones AS, Ke Y, Helliwell TR. Basic fibroblastic growth factor and angiogenesis in squamous carcinoma of the tongue. Oral Oncol 2000; sep.; 36(5):437-43.
- Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckman JL. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in t2-t4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. Head Neck 1997; jul.; 19(4):276-80.
- Hagedorn HG, Tübel J, Wiest I, Nerlich, AG. In situ apoptotic and proliferation index in laryngeal squamous carcinomas. Anal Cell Pathol 1998; 16(3):177-84.
- Hora JAA. Perfil epidemiológico dos casos de carcinoma epidermóide da cavidade oral no Estado de Sergipe, no período de 1979 a 1999; 2001 [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte].
- Khon EC. Angiogenesis in Ovarian Carcinoma. Cancer 1997; dec.; 80(12):2219-21.
- Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, Ogawa Y, Onoda N, Sawada T et al. Tumour angiogenesis and tumour cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma. Br J Cancer 1995; aug.; 72(2):319-23.
- Marinho A, Soares R, Ferro J, Lacerda M, Schmitt FC. Angiogenesis in breast cancer is related to age but not to other prognostic parameters. Pathol Res Pract 1997; 193(4):267-73.
- Matter A. Tumor angiogenesis as a therapeutic target. DDT 2001; oct.; 6(19):1005-24.
- Petruzzelli GJ. Tumor angiogenesis. Head Neck 1996; may-jun.; 18(3):283-291.
- Poon RT, Fan S, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. J Clin Oncol 2001; feb.; 19(4):1207-25.
- Ravi D, Ramadas K, Mathew BS, Nalinakumari KR, Nair MK, Pillai MR. Angiogenesis during tumor progression in the oral cavity is related to reduce apoptosis and high tumor cell proliferation. Oral Oncol 1998; nov.; 34(6):543-8.
- Shpitzer T, Chaimoff M, Gal R, Stern Y, Feinmesser R, Segal K. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in early oral tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; aug.; 122(8):865-8.
- Tipoe GL, Jin Y, White FH. The Relationship Between Vascularity and Cell Proliferation in Human Normal and Pathological Lesions of the Oral Cheek Epithelium. Oral Oncol 1996; jan.; 32B(1):24-31.
- Tomoda M, Maehara Y, Kakeji Y, Ohno S, Ichiyoshi Y, Sugimachi, K. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma. Cancer 1999; jun. 1; 85(11):2340-6.
- van Hereden WFP, Raubenheimer EJ, van Rensburg EJ, le Roux R. Lack of correlation between DNAploidy, Langerhans cell population and grading in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 1995; feb.; 24(2):61-5.

Recebido em: 17/04/05

Aprovado em: 08/03/07

Dra. Gleicy Fátima Medeiros de Souza
e-mail: agfamily@hotmail.com.br
Rua Edson Álvares – nº 115 – apto. 1202 – Casa Forte
Recife – PE – Brasil – CEP: 52061-450
Fones: (081) 3268-6894 / 9132-9815
(081) 8845-9815