



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da eficácia e da segurança do cefprozil versus cefaclor no tratamento de otite média aguda em crianças

Efficacy and safety of cefprozil versus cefaclor in the treatment of acute otitis media in pediatric patients

Eduardo S. Carvalho¹, Sandra O. Campos², Shirley N. Pignatari³, Luc L.M. Weckx⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia e a tolerabilidade de duas cefalosporinas orais – cefprozil e cefaclor – no tratamento da OMA em crianças.

Métodos: Quarenta crianças com diagnóstico clínico de otite média aguda foram randomizadas em dois grupos: vinte e uma crianças foram medicadas com cefprozil na dose de 30mg/kg/ dia em duas tomadas diárias; dezoito crianças receberam cefaclor na dose de 40mg/kg/dia em três tomadas diárias; ambos por dez dias. A avaliação da eficácia do antibiótico foi analisada pela presença ou ausência de sintomas, de febre e de alterações otoscópicas, e a da tolerabilidade, pela informação espontânea de possíveis eventos adversos.

Resultados: Houve diminuição significativa do número de alterações entre o 3º e 5º dia de tratamento para o grupo cefprozil em relação ao cefaclor, enquanto entre o 10º e 14º após o início do tratamento o índice de cura foi clinicamente semelhante. Ambos os medicamentos foram bem tolerados. Apenas três crianças que receberam cefprozil apresentaram eventos adversos leves (náuseas e vômitos), sendo que nenhuma precisou interromper o tratamento.

Conclusões: A eficácia clínica das duas cefalosporinas foi semelhante, com início de ação mais rápida do cefprozil em relação ao cefaclor, entre o 3º e 5º dias de tratamento. Os resultados favoráveis obtidos, a baixa incidência de eventos adversos e a cômoda posologia (a cada 12 horas) sugerem ser o cefprozil mais um antimicrobiano adequado para tratamento de OMA em crianças, quando essa conduta terapêutica for indicada.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 461-466: otite média aguda, cefalosporinas, antibióticos, cefprozil, cefaclor.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of two oral cephalosporins, cefprozil and cefaclor, in the treatment of acute otitis media in children

Methods: Forty children with clinical diagnosis of acute otitis media were randomized in two groups. Twenty-one children were given cefprozil at the dose of 30mg/kg/day, in two equally divided doses every twelve hours, for ten days. Nineteen children were given cefaclor at the dose of 40mg/kg/day in three divided doses every eight hours, for ten days. Efficacy evaluation of the antibiotic was analyzed by the presence or absence of symptoms, fever and otoscopic abnormalities while the safety and tolerability were evaluated by spontaneous information for possible adverse events.

Results: There was a significant decrease in the number of observed alterations between days 3 and 5 of treatment among those of the cefprozil group in comparison to the cefaclor group, while between days 10 and 14 of treatment the observed cure rate was clinically similar in both groups. Both medications presented adequate safety profiles. Only three children receiving cefprozil presented mild adverse events, such as nausea and vomit, none of which required treatment interruption.

Conclusions: The clinical efficacy of both cephalosporins was similar although a more rapid activity was observed for cefprozil between days 3 and 5 of treatment. The favorable clinical results, the low incidence of adverse events and the twice a day dose regimen suggest that cefprozil is one more antimicrobial of choice for the treatment of acute otitis media in children, when this therapeutic is indicated.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 461-466: acute otitis media, cephalosporin, antibiotics, cefprozil, cefaclor.

Introdução

A otite média aguda (OMA), definida como um processo inflamatório, infeccioso da orelha média, que inclui também a tuba auditiva e a mastóide, é uma das doenças mais frequentes nas crianças, principalmente após o período neonatal até os dois anos de idade: cerca de 60% da população tem pelo menos um episódio de OMA até completar o segundo ano de vida¹.

1. Professor Adjunto Doutor da Disc. Infectologia Pediátrica - UNIFESP - EPM.

2. Professora Assistente da Disc. Infectologia Pediátrica - UNIFESP - EPM.

3. Doutora da UNIFESP - EPM - Chefe da Clínica de Otorrinolaringologia Pediátrica - Hospital Edmundo Vasconcelos.

4. Professor Livre-Docente e Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica - UNIFESP - EPM.

Fonte financiadora: Bristol-Myers Squibb Brasil S/A.

Clinicamente caracteriza-se pela presença de otalgia, febre, irritabilidade e sono agitado, de início súbito, geralmente na vigência de infecções virais das vias aéreas superiores, com sintomas nasais em 75% dos pacientes^{2,3}. Ressalta-se que um terço dos pacientes são assintomáticos na fase inicial de OMA⁴.

À otoscopia ou à otomicroscopia, a membrana timpânica torna-se plana ou abaulada, podendo apresentar alterações na cor, desde hiperemia leve à intensa até aspecto esbranquiçado, com perda de brilho, opacificação e diminuição de motilidade timpânica^{5,6}. Crianças que não colaboram, choro, condutos estreitos, presença maior de cerúmen e má iluminação podem dificultar o diagnóstico correto pela otoscopia.

A maioria das OMA é atribuída etiologicamente à bactérias, sendo que os estudos mais recentes continuam apontando como flora bacteriana mais freqüente: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Branhamella catarrhalis*. A freqüência de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtores de β -lactamase está aumentando e representa um problema na seleção apropriada da terapêutica antimicrobiana⁷.

As cefalosporinas e as penicilinas, β -lactâmicos clássicos, possuem o anel β -lactâmico em sua estrutura e são bactericidas, inibindo a síntese da parede celular da bactéria. A estrutura química geral das cefalosporinas pode sofrer alterações, principalmente visando ao aumento da resistência à β -lactamase, à ampliação do espectro de atividade e à obtenção de estruturas de administração oral⁸.

As cefalosporinas são agrupadas em "gerações", de acordo com seu espectro de atividade contra bacilos gram-negativos. As cefalosporinas orais de segunda geração compreendem classicamente o cefaclor e axetil-cefuroxima; são mais ativas que as cefalosporinas de primeira geração contra *Haemophilus influenzae*, principalmente nas cepas produtoras de β -lactamases⁹. Nesse grupo inclui-se hoje o cefprozil, uma cefalosporina oral de segunda geração, com um espectro antimicrobiano que inclui os patógenos mais comuns do ouvido médio, na população pediátrica¹⁰⁻¹².

Durante a administração de cefalosporinas os eventos adversos que podem ocorrer com mais freqüência são náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal⁸.

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e a tolerabilidade de duas cefalosporinas orais - cefprozil e cefaclor - no tratamento da OMA em crianças, foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital São Paulo-UNIFESP-EPM.

Métodos

Quarenta crianças, com idade entre seis meses e doze anos de idade, com diagnóstico clínico de otite média aguda - primeira crise ou otite média recorrente - foram avaliadas.

O diagnóstico de otite média aguda baseou-se no quadro clínico, sendo considerados critérios mínimos obrigatórios a presença de febre e/ou otalgia e/ou irritabilidade e otoscopia característica. Esta foi realizada por dois dos autores, com mesma formação na técnica de avaliação otoscópica e larga experiência na sua utilização na prática diária, o que dispensou validação prévia. O examinador que fazia a avaliação inicial em V1, fazia também a avaliação em V2 e V3, para evitar potenciais vícios, apesar da experiência semelhante dos autores. Essa avaliação levou em conta presença de sinais flogísticos, como hiperemia e/ou opacificação de membrana timpânica, abaulamento de membrana timpânica, presença de nível líquido ou perfuração de membrana timpânica com saída de secreção serosanguinolenta ou purulenta¹³. Foi descartada a possibilidade de estudo microbiológico através da colheita de material do ouvido médio por punção timpânica, devido a restrições éticas.

Foram excluídos pacientes com malformações de orelhas, má absorção intestinal, insuficiência renal ou hepática ou que receberam qualquer antibiótico sistêmico até sete dias antes ou uma penicilina parenteral de longa ação até quatorze dias antes.

Após obtenção do consentimento informado por escrito do pai ou mãe do paciente, as crianças foram randomizadas em dois grupos, na Visita 1 (V1). Vinte e uma crianças foram medicadas com cefprozil na dose de 30mg/kg/dia em duas tomadas iguais (a cada 12 horas), por dez dias, e dezoito crianças receberam cefaclor na dose de 40mg/kg/dia em três tomadas iguais (a cada 8 horas), também por dez dias.

A avaliação da eficácia, pela presença ou ausência de sintomas e sinais de OMA, foi realizada entre os dias três e cinco (V2) e entre os dias dez e 14 (V3), após o início do tratamento, no momento de admissão no estudo.

Considerou-se como cura desaparecimento dos sinais e sintomas de OMA, excluindo-se a opacificação timpânica, que pode permanecer por um tempo maior sem significar infecção; resposta parcial quando de melhora ou regressão parcial dos sintomas e sinais, sem necessidade de antibioticoterapia adicional; fracasso ou falha quando de sinais e sintomas inalterados ou agravados durante a terapia, necessitando troca ou adição de outros antibióticos.

A avaliação da tolerabilidade foi realizada pela informação espontânea de possíveis eventos adversos nas duas visitas (V2 e V3).

Foram aplicados teste "t" de Student; do qui-quadrado (χ^2) e teste exato de Fisher. O desvio de significância adotado foi de $p=0.5\%$. Devido ao tamanho da amostra, para tornar as conclusões confiáveis, foi calculado o poder dos testes aplicados na análise da eficácia dos tratamentos nas visitas dois (V2) e três (V3).

Resultados

Características das crianças estudadas

As características das quarenta crianças estudadas encontram-se na Tabela 1. Não houve diferenças entre as características das 21 crianças que receberam cefprozil e das 19 que receberam cefaclor.

Avaliação da eficácia

a) Sinais e sintomas gerais de OMA

A presença ou ausência de sinais e sintomas gerais de OMA, em ambos os grupos estudados, no momento das três visitas, encontra-se na Tabela 2. A observação dos resultados mostra reduções dos sintomas e sinais em ambos os grupos, com a persistência de otalgia no décimo dia de tratamento em um paciente do grupo cefprozil

b) Aspecto da membrana timpânica à otoscopia

Os resultados referentes aos achados otoscópicos, nas três visitas, encontram-se na Tabela 3. Na visita do 10º ao 14º dia, permaneceram com membrana timpânica abaulada um paciente do grupo do cefaclor e dois do grupo cefprozil; neste último grupo, um desses dois pacientes necessitou apenas de mais cinco dias de administração de cefprozil para normalizar o aspecto da membrana timpânica.

c) Avaliação final do investigador

Os resultados referentes à avaliação final do investigador encontram-se na Tabela 4. A cura ocorreu, ao final de 10 dias de tratamento, em 20 (95,2%) das crianças tratadas com cefprozil (um paciente com mais cinco dias de uso do mesmo antibiótico também atingiu a cura) e em 18 (100%) das crianças avaliáveis quanto à eficácia, que receberam o cefaclor. Não houve diferença significativa entre os dois grupos estudados (p=0,4899).

A avaliação na visita dois, entre os dias três e cinco de tratamento, mostrou diferença estatisticamente significativa: 66,7% (14/21) de cura no grupo cefprozil versus 21,01% (4/19) do grupo cefaclor (p=0,0051*).

Tomando-se a avaliação de cura na visita dois (V2), temos: 19 pacientes foram tratados com cefaclor, dos quais quatro apresentaram cura, e 21 pacientes foram tratados com cefprozil, com 14 curas. Admitindo-se uma diferença de proporção de cura encontrada de 45,7% (66,7% - 21%) e adotando-se um nível de significância de 5%, o poder do teste é de aproximadamente 85%.

Tomando-se a avaliação de cura na visita três (V3), temos 18 pacientes tratados com cefaclor, dos quais 18 apresentaram cura, e 21 pacientes tratados com cefprozil, com 20 curas. Admitindo-se uma diferença de proporção de cura encontrada de 4,8% (100% - 95,2%) e adotando-

Tabela 1 - Características das 40 crianças estudadas

	Sexo Feminino		Sexo Masculino		Total de Pacientes	
	n	%	n	%	n	%
CEFACTOR	7	36,8	12	63,2	19	100,0
CEFPROZIL	8	38,1	13	61,9	21	100,0

n= número de pacientes X² = 6,03 p = 0,1100

	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	t	p
CEFACTOR							
Idade (anos)	2,38	2,20	1,05	0,50	7,00	0,18	0,6763
Altura (cm)	85,78	18,87	80,00	62,00	127,00	0,19	0,8600
Peso avaliado na primeira visita (kg)	13,72	6,76	11,70	8,10	34,00	0,18	0,5785
CEFPROZIL							
Idade (anos)	2,08	1,66	1,42	0,50	6,00	0,18	0,6763
Altura (cm)	85,28	15,08	80,50	67,00	112,00	0,19	0,8600
Peso avaliado na primeira visita (kg)	12,36	4,46	10,50	7,40	22,00	0,18	0,5785

Tabela 2 - Presença de sinais e sintomas de otite média aguda nas 40 crianças estudadas

	CEFACLOR		CEFPROZIL	
	N	%	N	%
VISITA 1				
Letargia	1	5,6	5	23,8
Irritabilidade	14	77,8	11	52,4
Febre	15	83,3	20	95,2
Otalgia	12	66,7	15	71,4
Ouvido purulento	3	16,7	0	0,0
VISITA 2				
Letargia	0	0,0	0	0,0
Irritabilidade	2	11,1	2	9,5
Febre	0	0,0	0	0,0
Otalgia	2	11,1	0	0,0
Ouvido purulento	0	0,0	0	0,0
VISITA 3				
Letargia	0	0,0	0	0,0
Irritabilidade	0	0,0	0	0,0
Febre	0	0,0	0	0,0
Otalgia	0	0,0	1	4,7
Ouvido purulento	0	0,0	0	0,0
N	18		21	
Informação completa	1		0	
Total de pacientes	19		21	

se um nível de significância de 5%, o poder do teste é de aproximadamente 70%.

Nos dois principais cálculos do estudo encontramos valores de poder de 85% e 70% nas visitas dois e três respectivamente.

Avaliação da tolerabilidade

Resultados referentes aos eventos adversos

Os eventos adversos descritos encontram-se na Tabela 5. Três pacientes do grupo cefprozil relataram eventos adversos leves, provavelmente relacionados à droga: um paciente apresentou náusea, vômito e dor abdominal por um dia e outro paciente vômitos somente no segundo dia (V2), o terceiro apresentou vômitos por cinco dias (V3).

Discussão

A otite média constitui um problema médico, familiar e socioeconômico importante, supondo-se o custo de três a quatro bilhões de dólares por ano em antibioticoterapia e cirurgia nos Estados Unidos da América para esse fim⁴. Embora a otite média seja um quadro tão freqüente, sua etiopatogenia não está bem esclarecida até hoje e tem sido considerada de etiologia multifatorial, com fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente. Entre os fatores extrínse-

cos tem sido apontada a antibioticoterapia insuficiente ou inadequada¹⁴, algumas vezes difícil de ser comprovada, devido à possibilidade de melhora sem o uso de antibiótico. É importante lembrarmos que em locais onde a conduta em OMA é na maioria das vezes expectante, como na Holanda, há maior incidência de mastoidites.

Em relação às características das quarenta crianças com otite média aguda, por nós avaliadas, verifica-se que a maioria tem menos de três anos de idade e que sessenta por cento ou mais é do sexo masculino.

A avaliação da eficácia de ambos os antibióticos - cefaclor e cefprozil - em quarenta crianças com otite média aguda, pela observação da presença ou ausência de sintomas (letargia, irritabilidade, otalgia) e sinais gerais (febre), mostra um rápido declínio do quadro entre o 3º e 5º dias de tratamento nas crianças que receberam o cefprozil ($p=0,0051^*$). Entre o 10º e 14º dias de tratamento, 100% dos pacientes do grupo cefaclor obtiveram remissão dos sinais e sintomas, enquanto um paciente do grupo cefprozil voltou a referir otalgia sem outros sintomas, sem entretanto apresentar significância estatística ($p=0,4899$), (Tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 3 - Achados à otoscopia realizada nas 40 crianças estudadas

	CEFACLOR		CEFPROZIL	
	N	%	N	%
VISITA 1				
Retraída	1	5,6	1	4,7
Abaulada	13	72,2	19	90,5
Supurada	4	22,2	0	0,0
Opaca	3	16,7	7	33,3
Opaca eritematosa	2	11,1	0	0,0
Eritematosa	11	61,1	14	66,7
VISITA 2				
Retraída	3	16,7	2	9,5
Abaulada	3	16,7	2	9,5
Supurada	0	0,0	0	0,0
Opaca	8	44,4	16	76,2
Opaca eritematosa	0	0,0	0	0,0
Eritematosa	11	61,1	4	19,1
VISITA 3				
Retraída	0	0,0	3	14,3
Abaulada	1	5,6	2	9,5
Supurada	0	0,0	0	0,0
Opaca	10	55,6	14	66,7
Opaca eritematosa	0	0,0	0	0,0
Eritematosa	0	0,0	1	4,7
N	18		21	
Informação completa	1		0	
Total de pacientes	19		21	

Tabela 4 - Avaliação final pelo investigador da evolução das 40 crianças estudadas

	CEFACTOR		CEFPROZIL	
VISITA 2	N	(%)	N	(%)
Cura	4	21,0	14	66,7
Resposta parcial	15	78,9	7	33,3
Falha	0	0,0	0	0,0
p = 0,0051*				
VISITA 3	N	(%)	N	(%)
Cura	18	100,0	20	95,2
Resposta parcial	0	0,0	0	0,0
Falha	0	0,0	1	4,8
N	18		21	
Informação completa	1		0	
Total	19		21	

p = 0,4899

Quanto aos achados à otoscopia, a observação dos dados mostra também uma rápida regressão dos sinais inflamatórios já entre o 3º e 5º dias de tratamento: o abaulamento da membrana timpânica decresce de 72,2% para 16,7% no grupo cefaclor e de 90,5 % para 9,5 % no grupo cefprozil; por outro lado, a hiperemia da membrana timpânica mantém-se inalterada no grupo cefaclor (61,1%), enquanto diminui de 66,7% para 19,01% no grupo cefprozil. Entre o 10º e 14º dias de tratamento, a membrana timpânica permanece abaulada em 5,6% das crianças que receberam cefaclor e em 9,5% que receberam cefprozil (Tabela 3).

A permanência de abaulamento de membrana timpânica em três pacientes, dentro do contexto global de avaliação do investigador ao final do tratamento, foi rotulada como falha de tratamento apenas em um caso do grupo cefprozil, (Tabela 4). Esse paciente permaneceu com otalgia, tímpano hiperemiado e abaulado no décimo

Tabela 5 - Avaliação da presença de eventos adversos observados durante o tratamento das 40 crianças estudadas

	CEFACTOR		CEFPROZIL	
VISITA 2	N	(%)	N	(%)
Ausente	18	94,7	19	90,5
Presente	0	0,0	2	9,5
Informação completa	1	5,3	0	0,0
VISITA 3	N	(%)	N	(%)
Ausente	19	100	19	90,5
Presente	0	0,0	1	4,8
Informação completa	0	0,0	1	4,8
Total	19	100	21	100

dia; o interrogatório mais minucioso revelou a suspeita de que esse paciente tenha sofrido uma nova infecção nas vias aéreas superiores durante o tratamento da OMA. Outro paciente do grupo cefprozil que manteve abaulamento de membrana timpânica não foi considerado como falha na avaliação global do investigador, porque com mais cinco dias do mesmo antibiótico a otoscopia normalizou-se. A criança do grupo cefaclor, embora apresentasse abaulamento timpânico em V3, foi considerada curada clinicamente, pela avaliação do investigador.

A eficácia clínica equivalente do cefprozil (95,2%), administrado duas vezes ao dia, quando comparada à do cefaclor, administrado três vezes ao dia, está de acordo com estudos anteriores em crianças com OMA¹⁵.

Sendo um estudo clínico sem colheita de material do ouvido médio para cultura, através de punção timpânica, o que atualmente é bloqueado pelas condutas éticas em relação ao paciente, existem restrições em relação aos resultados encontrados, pela possibilidade de, em alguns casos, haver melhora espontânea, sem uso de antibióticos. Mas é importante lembrarmos que essa conduta também é discutível do ponto de vista ético, devido à possibilidade do aumento de complicações no grupo não tratado. A criação de um grupo placebo, o que talvez fosse uma sugestão, fica impedido por normas éticas.

Os eventos adversos mais freqüentemente relatados na literatura com o emprego de cefprozil são diarreia, náuseas, e *rash* cutâneo⁽¹⁶⁾. Nos nossos casos, constatamos a presença de sintomas gastrintestinais leves, não sendo necessária a interrupção do tratamento em três pacientes do grupo cefprozil e em nenhum paciente do grupo cefaclor (Tabela 5).

Concluindo, a observação dos resultados mostrou eficácia clínica semelhante entre os dois grupos, com início de ação mais rápida do cefprozil em relação ao cefaclor, entre o 3º e 5º dia de tratamento. A ampliação deste estudo, incluindo maior número de crianças poderá confirmar as observações por nós verificadas e diminuir o risco de melhoras clínicas independentemente do tratamento antibiótico. Quanto à ocorrência de eventos adversos, esses foram de leve intensidade, não havendo necessidade de interromper o tratamento.

Os resultados favoráveis deste e de outros estudos clínicos e a posologia mais cômoda (a cada 12 horas) sugerem ser o cefprozil mais um antimicrobiano adequado para tratamento de OMA na população pediátrica, quando essa conduta terapêutica for indicada.

Referências bibliográficas

- Liston TE, Fosher WS, Pierson W A. Sulfoxazole. Chemoprophylaxis for frequent otitis media. *Pediatrics* 1983; 71 (4): 524-30.
- Del Castilho F, Conretger JM, Medina J, Nosser J, Cruz M. Otite média aguda infantil: um estudo de 20.532 casos. *Folha Méd (BR)* 1996; 112 (sup11): 109-13.

3. Hirata CHW. Detecção dos níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgM, IgG e de subclasses de IgG e avaliação de possíveis fatores de risco em crianças com otite média recorrente. São Paulo, 1996. Tese (doutorado) - Universidade Federal de São Paulo.
4. Berman S. Otitis media in children. *New Engl J Med* 1995; 332: 1560-5.
5. Weckx LLM, Teixeira M S. Otite média aguda e crônica na infância. *Pediatr Med* 1996; 9:11-22.
6. Saffer M, Lubianca JF. Avaliação do poder diagnóstico dos sintomas e sinais otomicroscópicos na otite média aguda em crianças. *Rev Bras ORL* 1994; 60: 43-6.
7. Poe DS. Otitis media. *ORL & Head and Neck Surgery* 1993; 1: 24-8.
8. Aldiquieri FC. Cefalosporinas: aspectos gerais. *Rev Bras Med* 1996; 53: 249-63.
9. Mimica LMJ, Mimica IM. Cefalosporinas: aspectos microbiológicos. *Rev Bras Med* 1996; 53: 243-8.
10. Barmiere JL. Pharmacology and pharmacokinetics of cefprozil. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl.2): 184-8.
11. Thornsberly C. Review of the in vitro bacterial activity of cefprozil: a new oral antibiotic. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl 2): 189-94.
12. Wuseman L.R. Cefprozil, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993; 45: 295-317.
13. Teele DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94.
14. Fillizzola VC. Estudo bacteriológico de secreção de orelha média em crianças com otite média secretora. São Paulo, 1993. Tese (mestrado). Escola Paulista de Medicina.
15. Poole JM, Rosenberg R, Aronovitz GH. Cefprozil versus cefixime and cefaclor in otitis media in children. *Infect Med* 1992; 9 (suppl. E): 66-7.
16. Wilber RB, Doyle CA, Durham SJ. Safety profile of cefprozil. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl 2): 264-71.

Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo da Silva Carvalho

Rua Loefgren 1898 - CEP 04040-003 - São Paulo - SP

Fones: (011) 571.2944 / 576.4325 - Fax: (011) 575.6928

E-mail: edscarv@dglnet.com.br