

PÊNFIGO FOLIÁCEO CANINO – RELATO DE CASO

Hamanda Martins Alves¹; Luciano Marra Alves²; Marcelo Figueiredo dos Santos e Reis¹; Alana Flávia Romani¹

1 Hospital Veterinário - Regional Jataí. Universidade Federal de Goiás (UFG). Jataí-Brasil

2 Hospital Veterinário. Escola de Veterinária e Zootecnia - UFG.
e-mail de contato: alanafr@hotmail.com

Recebido em: 30/09/2014 – Aprovado em: 15/11/2014 – Publicado em: 01/12/2014

RESUMO

O pênfigo foliáceo consiste em dermatopatia autoimune infrequente nos animais de companhia. Relata-se um caso em cão, sem raça definida, macho, dois anos de idade, com áreas alopécicas irregulares, eritematosas, erodidas e crostosas na porção dorsal do focinho e plano nasal, bolsa escrotal, prepúcio e face interna do pavilhão auricular, com evolução clínica de cinco meses. O padrão lesional histológico revelou dermatite pustular acantolítica subcorneal e unido ao histórico clínico foi compatível com pênfigo foliáceo. Foi instituída terapia imunossupressora com prednisona associada à azatioprina, além de tratamento tópico com pomada de base de tacrolimus 0,1% e filtro solar. O clínico de animais de companhia deve incluir o pênfigo foliáceo como suspeita clínica diante de enfermidades vesicobolhosas e pustulares, pois a precocidade do diagnóstico e a instituição de terapia imunossupressora são fundamentais para lograr êxito terapêutico e prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: acantólise, cão, complexo pênfigo, dermatose autoimune.

CANINE PEMPHIGUS FOLIACEUS - CASE REPORT

ABSTRACT

The pemphigus foliaceus consists of autoimmune skin disease of low incidence in pets. Reports a case in mongrel dog, male, two years old, with irregular, erythematous, ulcerated and crusty on the dorsal surface of the snout, areas of alopecia, scrotum, prepuce and the inner face of the pinna with clinical course of five months. The histologic lesion pattern revealed subcorneal pustular dermatitis and united with clinical history was consistent with acantholytic pemphigus foliaceus. It was established immunosuppressive therapy with prednisone associated with azathioprine, as well as topical treatment with tacrolimus ointment base 0.1% and sunscreen. The clinician pets should include pemphigus foliaceus as clinical suspicion before vesicobullous and pustular diseases because early diagnosis and the institution of immunosuppressive therapy are essential to achieve therapeutic success and prognosis.

KEYWORDS: acantholysis, dermatosis autoimunes, dog, pemphigus complex

INTRODUÇÃO

As doenças imunológicas da pele são divididas em primárias ou autoimunes, secundárias ou imunomediadas. As dermatoses imunomediadas parecem resultar de um evento imunológico que não age diretamente contra os autoantígenos, não sendo a pele o antígeno primário. Já as afecções cutâneas autoimunes decorrem da

produção de anticorpos e/ou da ativação de linfócitos contra os componentes próprios da pele (SCOTT et al., 2001; BARBOSA et al., 2012).

Os pênfigos fazem parte de infrequentes dermatoses autoimunes, descritos em seres humanos e em animais como cães, gatos, equinos e caprinos apresentando comprometimento cutâneo e, por vezes, mucoso (SCOTT et al., 2001; LUCARTS, 2010). No complexo pênfigo, o pênfigo foliáceo (PF) destaca-se por ser o mais diagnosticado em caninos e felinos. Caracteriza-se por dermatose pustular e crostosa que acomete principalmente animais de meia idade a idosos (BIZIKOVA et al., 2014). O PF ainda é um grande desafio para os médicos veterinários, pois mesmo com os avanços no diagnóstico e tratamento das dermatopatias, a etiologia dessa afecção ainda continua sendo pouco elucidada e, além disso, a diversidade de fatores associados predispõe à falhas terapêuticas e recidivas (ABREU et al., 2014).

Comparando-se com as outras enfermidades cutâneas, as doenças autoimunes são raras e constituem cerca de 1% de todas as dermatoses de cães e gatos. Em estudo retrospectivo no Setor de Dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP – Botucatu, em 20 anos foram confirmados 66 casos de dermatopatias autoimunes em cães e gatos, sendo 40 (60,6%) lúpus eritematoso discoide, 11 (16,67%) PF, quatro (6,06%) síndrome úveo-dermatológica, quatro (6,06%) pênfigo vulgar, dois (3,03%) lúpus eritematoso sistêmico, dois (3,03%) eritema necrótico migratório, dois (3,03%) eritema multiforme e um (1,52%) pododermatite plasmocitária (PALUMBO et al., 2010). A média de casos de PF/mês no Serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, entre os anos de 2000 e 2005, foi de 0,7 casos mensais. Não foi detectada predisposição sexual evidente e a faixa etária média foi de 4,2 anos (BALDA et al., 2008).

LUCARTS (2010) citou a evidente predisposição racial em cães acometidos pelo PF, sendo que na maior parte dos casos o diagnóstico se dá naqueles de raça definida, como Cocker Spainel, Dachshund, Poodle e Akita. Segundo o autor, em estudos internacionais são citados Akita, Chow Chow, Labrador, Collie, Pastor Alemão e Shar Pei.

Na patogenia do pênfigo, existem fatores que contribuem para o aparecimento ou agravamento da enfermidade. Além da predisposição racial, a exposição aos raios ultravioleta pode ser um destes fatores. Regiões norte-americanas mais ensolaradas apresentaram maior prevalência de PF canino quando comparadas a áreas mais frias. Aventa-se ainda como fatores para o surgimento do PF canino o histórico de doenças cutâneas de curso crônico e administração prévia de determinados medicamentos (TATER & OLIVRY, 2010).

Para que a pele desempenhe sua função de barreira de proteção contra agressões externas e perda de água e eletrólitos, a epiderme é composta por queratinócitos firmemente unidos por estruturas de adesão que mantêm a ligação entre as células e destas com a membrana basal. O PF afeta a epiderme e ocorre quando autoanticorpos (IgG e, em alguns casos, IgA ou IgM) são direcionados aos desmossomos promovendo sua ruptura com consequente separação dos queratinócitos, resultando em acantólise (HARGIS & GINN, 2009; TATER & OLIVRY, 2010).

No espaço intercelular dos tecidos que dispõe de desmossomos há proteínas transmembrânicas chamadas desmogleínas e desmocollinas. Na espécie canina a desmogleína-1 (Dsg1) esta presente em grande quantidade no focinho, pavilhões auriculares e coxins, apresentando pequena expressão no abdome e membrana

mucosa oral. Apesar de controvérsias, acredita-se que no PF canino o antígeno alvo dos anticorpos séricos seja a Dsg1 (YABUZOE et al., 2009; LUCARTS, 2010).

As lesões cutâneas iniciais do PF em cães são coleções líquidas (pústulas e vesicopústulas) que rapidamente se rompem e dão lugar a perdas e reparações teciduais. Assim, a dermatite pustular surge inicialmente na face, principalmente no dorso do focinho, na região do plano nasal, na pele periocular e pavilhões auriculares. Os coxins também podem ser acometidos. Posteriormente são observados colaretes epidérmicos, alopecia, eritema, erosões e crostas (BALDA et al., 2008; HNILICA, 2012). O prurido é variável e quando presente surge após as lesões cutâneas. Sinais sistêmicos como febre, letargia, anorexia e linfadenopatia podem ocorrer em cães com lesões generalizadas (TATER & OLIVRY, 2010).

Os principais diagnósticos diferenciais de PF canino são a demodicose, dermatose responsiva ao zinco, linfoma epiteliotrópico, foliculite bacteriana, dermatofitose, lúpus eritematoso, dermatite pustular subcorneal, leishmaniose, dermatoses seboreicas, farmacodermias, pênfigo eritematoso e impetigo bolhoso (BARBOSA et al., 2012).

O pênfigo foliáceo pode ser diagnosticado por meio do histórico clínico, achados à avaliação dermatológica e confirmação por testes diagnósticos como citologia e histopatologia (SCOTT et al., 2001). A avaliação citológica do conteúdo das bolhas e pústulas, normalmente revela a presença de queratinócitos necróticos (acantócitos) margeados por neutrófilos (células de Tzank), além da ausência de bactérias. Se houver infecção bacteriana secundária, neutrófilos degenerados e bactérias podem estar presentes (HARGIS & GINN, 2009). O exame histopatológico pode ser realizado em fragmento colhido por biópsia incisional de lesão pustular recente (BARBOSA et al., 2012). Neste exame, observa-se acantólise sub-corneal ou intergranulosa, que resulta em descolamento epidérmico e formação vesicular (GROSS et al., 2005; HARGIS & GINN, 2009).

O tratamento do pênfigo foliáceo para os animais domésticos inclui dois objetivos: supressão dos sinais cutâneos e manutenção da remissão clínica, já que a cura completa da doença é dificilmente obtida pelos tratamentos disponíveis (BALDA et al., 2008; BARBOSA et al., 2012). Preconiza-se a terapia ortodoxa para as doenças cutâneas autoimunes com a utilização dos glicocorticoides sistêmicos em doses imunossupressoras. A dose inicial de prednisona oral deve ser de 2 mg/kg a cada 24 horas por via oral (VO), durante sete a quatorze dias, tempo após o qual o paciente deve ser reavaliado para ajuste da dose (TATER & OLIVRY, 2010).

No entanto, tem-se observado muitas vezes que a terapia isolada com estes esteróides não gera a remissão imediata. Nestes casos, necessita-se de terapia heterodoxa através da associação de glicocorticóides com drogas citostáticas, em especial a azatioprina. Esta associação potencializa os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores, além de reduzir a dose do glicocorticoide, reduzindo significativamente os possíveis efeitos adversos (TATER & OLIVRY, 2010). A prednisona na dose de 2 mg/kg VO, associada à azatioprina na dose de 1,5 mg/kg VO, a cada 24 horas devem ser empregadas no tratamento até a involução sintômato-lesional (FARIAS & MONTI, 2012). A partir desse momento, é iniciada a redução gradual da dose da prednisona, até que se chegue à dose de manutenção, que é de aproximadamente 0,5 a 1,1 mg/kg. A maioria dos cães apresenta remissão completa do quadro em dez semanas (BARBOSA et al., 2012).

Exames de rotina devem ser realizados, como hemograma, função renal, hepática e urinálise, devido aos riscos de efeitos colaterais das medicações imunossupressoras. Devido às reações singulares de cada paciente, esquema

terapêutico deve ser individualizado e a educação do proprietário é essencial (BARBOSA et al., 2012).

Em virtude do caráter infrequente das dermatopatias autoimunes na clínica de animais de companhia, objetiva-se com este trabalho, descrever um caso de pênfigo foliáceo canino, com destaque às alterações clínicas, achados histopatológicos e protocolo terapêutico.

RELATO DO CASO

Um cão, macho, sem raça definida, de dois anos de idade, não orquiectomizado, foi levado para o Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás com histórico de erupções pápulo-pustulares e crostosas localizadas inicialmente no espelho nasal, com evolução de cinco meses.

Ao exame físico não foram detectadas quaisquer alterações dignas de nota, exceto as cutâneas. Durante avaliação dermatológica observaram-se lesões alopecias, erodidas, eritematosas, recobertas por crostas hemato-melicéricas, sobre espelho e ponte nasal, orelhas, região anal (Figura 1), prepúcio e bolsa escrotal. Múltiplas pústulas, vesículas exsudativas e colaretes epidérmicos foram observados no abdome e face medial dos membros pélvicos.



FIGURA 1 Cão, macho, dois anos. Lesões alopecias, eritematosas, erodidas, exsudativas, encimadas por crostas. Espelho e plano nasal (A e B); região anal (C); face interna do pavilhão auricular externo esquerdo (D). Fonte: Luciano Marra Alves (HV/EVZ/UFG) (2013)

Diante do histórico clínico e do tipo e padrão de distribuição das lesões levantaram-se como suspeitas clínicas: pênfigo foliáceo, demodicose, dermatofitose, dermatose responsiva ao zinco e lúpus eritematoso discoide.

Para avaliação geral do paciente foram solicitados hemograma, bioquímica sérica com avaliação de creatinina, fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), e proteína total sérica (PT). Os resultados não demonstraram nenhuma alteração com relevância clínica, e todos os parâmetros encontravam-se no intervalo de valores referenciais para a espécie. Também foram feitos exame parasitológico de raspado cutâneo e exame sob a lâmpada de Wood que resultaram negativos.

Para confirmação diagnóstica solicitou-se o exame histopatológico. O animal foi submetido a um protocolo de sedação rápida com acepromazina 0,03mg/kg e morfina 0,3 mg/kg na medicação pré-anestésica (MPA) por via intramuscular; propofol 4 mg/kg na indução e manutenção em *bolus* administrado via intravenosa com solução ringer com lactato. Foram colhidos, com *punch* dermatológico nº 4, três fragmentos cutâneos com lesões recentes, sendo dois da região de transição do focinho com o plano nasal e um do plano nasal medindo em média 0,5 x 0,4 cm. As amostras foram fixadas em solução de formol tamponado a 10% e enviados para laboratório de anatomia patológica.

A avaliação dermatohistopatológica revelou epiderme com hiperplasia regular, ortoqueratose laminar e compacta, espongiose leve e focos de exocitose intensa de neutrófilos com formação de pústulas intra-epidermais subcorneais com neutrófilos e queratinócitos acantolíticos. Na derme superficial notaram-se edema e infiltrado inflamatório misto. Não foram evidenciados fungos e parasitas nas amostras analisadas. Diante do quadro de dermatite intra-epidermal subcorneal pustular com acantólise, concluiu-se o diagnóstico de pênfigo foliáceo.

Neste caso o tratamento preconizado foi terapia imunossupressora com prednisona 2,0 mg/kg VO a cada 24 horas, por 15 dias, associada à terapia tópica com pomada de tacrolimus 0,1% para ser passada em fina camada nas regiões acometidas a cada 12 horas, durante 30 dias.

Após 15 dias, na ocasião do retorno do paciente notou-se melhora parcial nas lesões do plano nasal (Figura 2A) e desaparecimento das pústulas abdominais. Entretanto não houve involução das lesões auriculares, perianais e escrotais que permaneciam eritematosas e erodidas (Figuras 2B e 3).

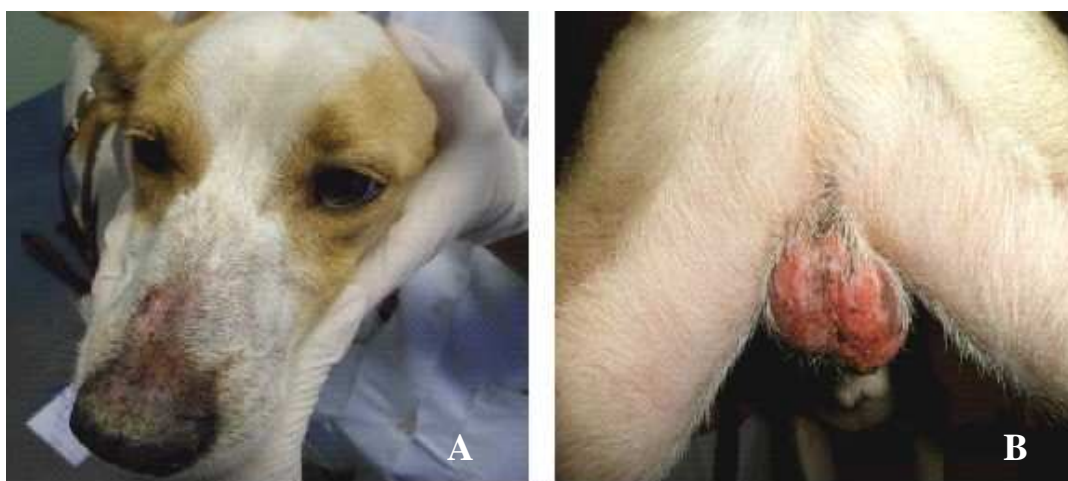


FIGURA 2 Cão, macho, dois anos. Após 15 dias de tratamento com prednisona nota-se involução sintômato-lesional na região do espelho nasal (A) e bolsa escrotal sem melhora significativa (B).
Fonte: Luciano Marra Alves (HV/EVZ/UFG) (2013)



FIGURA 3 Cão, macho, dois anos. Após 15 dias de tratamento com prednisona nota-se melhora pouco significativa na face interna dos pavilhões auriculares (A e B) e região anal (C). Fonte: Luciano Marra Alves (HV/EVZ/UFG) (2013)

Em virtude da melhora pouco significativa optou-se pela associação da prednisona na dose de 1,0 mg/kg VO a cada 24 horas, à azatioprina na dose de 2,0 mg/kg VO, a cada 24 horas. Manteve-se a pomada de tacrolimus 0,1% e adicionou-se à terapia tópica protetor solar FPS 30 a ser passado nos locais lesionados duas vezes ao dia.

Após 15 dias do protocolo com associação do glicocorticoide à azatioprina notou-se evidente involução sintômato-lesional (Figura 4), sem sinais clínicos ou alterações laboratoriais decorrentes de efeitos adversos à medicação. Após um mês de instituída esta terapia imunossupressora houve resolução das lesões, o corticoide foi reduzido para a dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas. A partir de então, passou-se ao espaçamento da dose semanalmente, até a retirada do corticoide em quatro semanas. A azatioprina foi mantida a cada 24 horas. A partir da 8ª semana optou-se por seu uso em dias alternados e mantido até o momento.

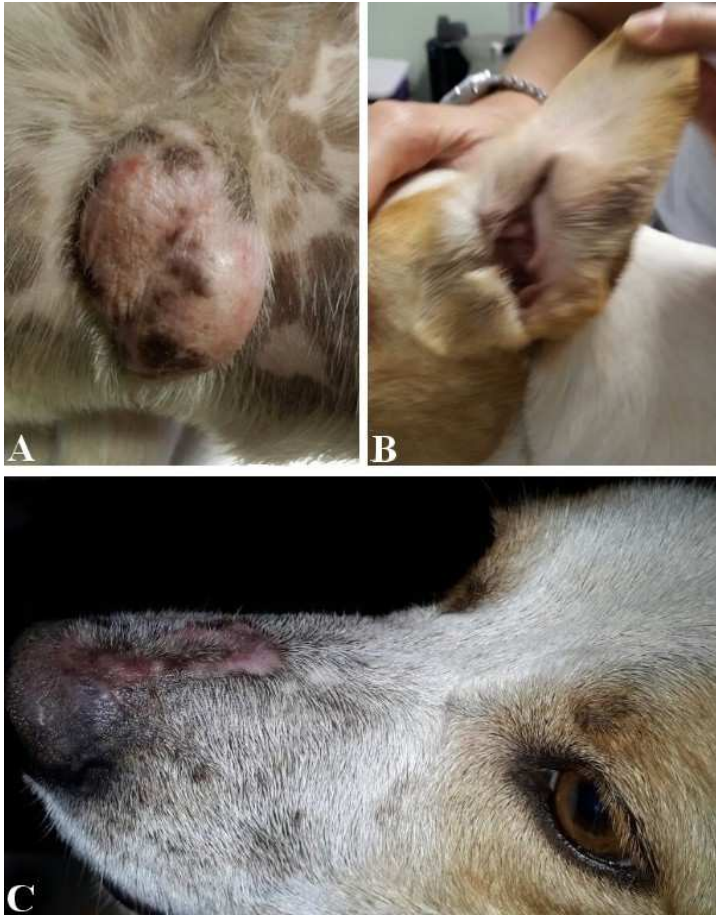


FIGURA 4. Cão, macho, dois anos. Remissão satisfatória das lesões. Bolsa escrotal (A); face interna do pavilhão auricular esquerdo (B); plano e espelho nasal (C). Fonte: Luciano Marra Alves (HV/EVZ/UFG) (2013).

DISCUSSÃO

Neste relato acompanhou-se um caso de pênfigo foliáceo em cão, SRD, adulto jovem. O desenvolvimento de tal doença pode apresentar influências de fatores endógenos genéticos relacionados à raça, e fatores exógenos, como fármacos, nutrição e infecções virais, como afirmaram TATER & OLIVRY (2010). Dentre estes fatores, não se sabe qual foi o que desencadeou a manifestação da doença no paciente, uma vez que não havia histórico de medicação e infecção viral previamente ao aparecimento dos sinais clínicos, além de tratar-se de um cão SRD. Segundo SCOTT et al. (2001), BALDA et al. (2008) e ABREU et al. (2014) em muitos casos a causa do pênfigo foliáceo não pode ser determinada, o que de fato ocorreu no caso descrito.

A morfologia e o padrão de distribuição das lesões dermatológicas foram similares àqueles descritos na literatura consultada (SCOTT et al. 2001; BALDA et al. 2008; FARIAS & MONTI, 2012; HNILICA, 2012) em que se destacam eritema, erupções pápulo-pústulares, alopecia, crostas hemato-melicéricas e alopecia de evolução insidiosa atingindo primeiramente no plano nasal, que foi constatada pela

proprietária como a primeira região com lesão evidente. HNILICA (2012) afirmou que com a generalização da doença cutânea podem estar presentes linfadenomegalia, edema dos membros, febre, anorexia e depressão; o que não foi observado neste paciente.

De acordo com SCOTT et al. (2001), BALDA et al. (2008), TATER & OLIVRY (2010) e HNILICA (2012) o exame histopatológico de biópsia de pele é o mais indicado para diagnóstico de PF. Foram colhidos por meio de biópsia incisional três fragmentos cutâneos com lesões recentes. Este procedimento foi realizado corretamente, de acordo com as recomendações citadas por GROSS et al. (2005), para os quais as amostras devem ser colhidas através de biópsia incisional removendo lesões íntegras e a fixação feita com solução de formol tamponado a 10% para evitar autólise celular. A associação dos achados clínicos e dermatohistopatológicos permitiram a confirmação do diagnóstico presuntivo de pênfigo foliáceo. O exame histopatológico realizado revelou dermatite intra-epidermal subcorneal pustular com acantólise que de acordo GROSS et al. (2005) e HARGIS & GINN (2009) consiste em padrão lesional histológico compatível com pênfigo foliáceo.

A supressão imunológica permanece como a intervenção terapêutica inicial, a fim de diminuir a produção de autoanticorpos (BALDA et al., 2008). No caso aqui relatado, iniciou-se com o protocolo com prednisona via oral, na dose de 2,0 mg/kg a cada 24 horas durante 15 dias. Como o paciente não demonstrou melhora evidente neste período foi submetido à terapia heterodoxa mediante associação da prednisona e azatioprina na dose de 2,0 mg/ kg a cada 24 horas via oral. Tal recomendação também foi feita por SCOTT et al. (2001); TATER & OLIVRY (2010), FARIAS & MONTI (2012) e HNILICA (2012). Assim, notou-se involução sintômatolésional satisfatória após associação dos fármacos, somada ao tratamento tópico com pomada à base de tacrolimus 0,1% e filtro solar.

Para TATER & OLIVRY (2010) em muitos cães a monoterapia com glicocorticoides não é suficiente para o tratamento da enfermidade. Segundo os autores a associação com a azatioprina é a mais indicada, possibilitando a redução e eventual interrupção da prednisona. Contudo, tal fármaco pode promover supressão da medula óssea com desenvolvimento de leucopenia, anemia e trombocitopenia. No presente trabalho o cão não apresentou efeitos adversos à medicação prescrita. Contudo o cliente foi conscientizado sobre a duração do tratamento, possibilidade de piora após redução da prednisona e possíveis efeitos colaterais. Acredita-se que a educação do cliente seja parte importante do processo, a fim de que haja adesão ao tratamento. Conforme preconizado por BALDA et al. (2008), TATER & OLIVRY (2010) e ABREU et al. (2014) após melhora clínica promoveu-se a redução semanal da dose, seguida do espaçamento e interrupção do glicocorticoide a fim de minimizar potenciais efeitos colaterais.

CONCLUSÕES

Apesar de incomum o pênfigo foliáceo é a dermatose autoimune mais frequente em cães. O diagnóstico pode ser concluído pelas alterações dermatológicas e exame histopatológico. O clínico de animais de companhia deve incluir o PF como suspeita clínica diante de enfermidades vesico-bolhosas e pustulares, pois a precocidade do diagnóstico e a instituição de terapia imunossupressora são fundamentais para lograr êxito terapêutico e prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

- ABREU, C. R.; ONDANI, A. C.; PARPINELLI, A. C.; PEREIRA, L. F.; DIAS, F. G. G. Pênfigo foliáceo canino refratário ao tratamento com corticoide sistêmico: relato de caso. **Enciclopédia Biosfera** - Centro Científico Conhecer. v.10, n.18; p. 2279 - 2290, 2014.
- BALDA, A. C.; IKEDA, M. O.; LARSSON JUNIOR, C. E.; MICHALANY, N. S.; LARSSON, C. E. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 28,n. 8, p. 387-392, 2008.
- BARBOSA, M. V. F.; FUKAHORI, F. L. P.; DIAS, M. B. M. C; LIMA, E. R. Patofisiologia do Pênfigo Foliáceo em cães: revisão de literatura. **Medicina Veterinária**. v. 6, n. 3, p. 26-31, 2012.
- BIZIKOVA, P.; OLIVRY,T.; MAMO, L. B.; DUNSTON, S. M. Serum autoantibody profiles of IgA, IgE and IgM in canine pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology**. Doi: 10.1111/vde 12143. 2014
- FARIAS, M. R.; MONTI, F. Qual seu diagnóstico? **Medvep Dermato**. v. 2, n. 5, p. 241; 310-311, 2012.
- GROSS, T. L.; IHRKE, WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis**. 2.ed. Oxford: Blackwell Science, 2005. 932p.
- HARGIS, A. M.; GINN, P. E. O tegumento. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1107-1261.2009.
- HNILICA, K. A. Doenças cutâneas autoimunes e imunomediadas. In: **Dermatologia de pequenos animais: Atlas colorido e guia terapêutico**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 8, p. 227-238.2012.
- LUCARTS, L. E. B. **Avaliação de exequibilidade e da efetividade da determinação de anticorpos séricos pela IFI, em cães acometidos por pênfigo foliáceo na pré e trans terapia**. 2010. 89 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
- PALUMBO, M. I. P.; MACHADO, L. H. A.; CONTI, J. P.; OLIVEIRA, F. C.; RODRIGUES, J. C.. Incidência das dermatopatias auto-imunes em cães e gatos e estudo retrospectivo de 40 casos de lúpus eritematoso discóide, atendidos no serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP – Botucatu. **Revista Semina: Ciências Agrárias**. v. 31, n. 3, p. 739-744, 2010.
- SCOTT, D. W; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller e Kirk: Dermatologia de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, p. 448-578.1996.

TATER, K. C.; OLIVRY, T. Canine and feline pemphigus foliaceus: Improving your chances of a successful outcome. **Veterinary Medicine**. v. 105, n. 1, p. 18-30, 2010.

YABUZOE, A.; SHIMIZU, A.; NISHIFUJI, K.; MOMOI, Y.; ISHIKO, A.; IWASAKI, T. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v.127, n. 1-2, p. 57-64, 2009.