

**BIOBANCO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: ASPECTOS  
TÉCNICOS, ÉTICOS, JURÍDICOS E SOCIAIS**

*HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE BIOBANK: TECHNICAL,  
ETHICAL, LEGAL AND SOCIAL ISSUES*

Patrícia Ashton-Prolla<sup>1</sup>, Nadine Clausell<sup>2</sup>, Márcia Santana Fernandes<sup>3</sup>, Ursula Matte<sup>1</sup>,  
Ana Cristina Bittelbrunn<sup>4</sup>, Melissa Prade Hemesath<sup>5</sup>, Ricardo Kuchenbecker<sup>6</sup>, José Roberto Goldim<sup>7</sup>

**RESUMO**

As atividades de pesquisa em saúde cada vez mais necessitam do armazenamento de materiais biológicos em biorepositórios e em biobancos. O estabelecimento de políticas institucionais para lidar com aspectos técnicos, éticos, legais e sociais é imprescindível para garantir a sua adequação. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre está com um projeto de desenvolvimento em execução para propiciar que estas atividades sejam harmônicas e integradas.

**Unitermos:** *Biobanco; materiais biológicos; confidencialidade*

**ABSTRACT**

Health research increasingly requires the storage of biological samples in biorepositories and in biobanks. The establishment of institutional policies to deal with technical, ethical, legal and social issues is essential to ensure the adequacy of these activities. Hospital Clínicas de Porto Alegre has a development project to bring harmony and integration to these activities.

**Keywords:** *Biobank; biological samples; confidentiality*

Rev HCPA 2009;29(1):74-79

***Biobancos e biorepositórios: um visão atual***

Em razão dos avanços do conhecimento - nas áreas da terapia celular, da genética, da pesquisa básica, da pesquisa clínica, da pesquisa translacional, do desenvolvimento de novos medicamentos e de identificação forense de DNA e outros marcadores moleculares - há uma crescente necessidade de armazenar materiais biológicos humanos, informações clínicas relacionadas e sua correspondente identificação em biorepositórios e biobancos.

Biorepositórios são prédios, salas ou containers no qual são armazenados materiais biológicos, seja para uso clínico ou de pesquisa. Um biorepositório pode ser uma organização formal ou uma coleção informal de materiais no freezer de um pesquisador. Um biobanco, por outro lado, é uma coleção organizada de material biológico humano e suas informações associadas, armazenados para fins de pesquisa conforme recomendações e/ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas. Em geral, os biobancos mantêm os materiais biológicos e informações clínicas e sua conexão direta com a identificação de pacientes, de sujeitos de pesquisa e, em alguns casos, da população em geral, entretanto poderão conter materiais, devi-

damente documentados quanto aos aspectos técnicos, sem nenhuma identificação. Os materiais biológicos armazenados em biobancos geralmente são doados à instituição e compartilhados em projetos de pesquisa, intra ou extra-institucional, colaborativos.

O armazenamento de materiais biológicos humanos em biobancos é considerado uma atividade prioritária e estratégica para pesquisa e inovação em biomedicina (1,2).

***Assistência e Pesquisa: uma integração possível e necessária***

No plano assistencial, o atendimento a usuários do Sistema Único de Saúde envolve análises bioquímicas, moleculares e anatomopatológicas, dependendo do caso. Estes exames são realizados em diferentes tipos de amostras biológicas, como, por exemplo, sangue periférico, urina ou biópsia de tecido. Na maioria dos casos, há sobra de material após a realização dos testes, que é usualmente descartado. Do ponto de vista clínico e assistencial, o armazenamento desses materiais biológicos de pacientes estabelece condições para que os mesmos possam se beneficiar de inovações tecnológicas

1. Centro de Pesquisa Experimental (CPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2. Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG), HCPA.

3. Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência, CPE, HCPA.

4. Laboratório de Banco de Tecidos/DNA de Mama e Ovários, CPE, HCPA.

5. Assessoria da Administração Central, HCPA.

6. Vice-Presidência Médica, HCPA.

7. Serviço de Bioética, GPPG, HCPA.

Contato: José Roberto Goldim, e-mail: jgoldim@hcpa.ufrgs.br, (Porto Alegre, RS, Brasil)

e novos desenvolvimentos em medicina personalizada (3).

Além do plano assistencial ou dos possíveis benefícios aos indivíduos, o armazenamento de materiais biológicos e a possibilidade de seu resgate para fins de pesquisa e/ou para aprimorar assistência com o desenvolvimento de inovações biotecnológicas, tem um grande impacto no âmbito da saúde pública (4,5). Em muitos casos, é importante para os pacientes e seus familiares que outros testes, ainda inexistentes na época da primeira investigação, sejam oferecidos. Entretanto, a aplicação destes testes é sempre mais efetiva caso realizada em uma amostra do paciente afetado, ao invés de em algum familiar e em certos casos, este é um requisito imprescindível para a realização do exame. Dessa forma, o benefício dos familiares com algumas novas técnicas somente é possível caso as amostras dos pacientes tenham sido armazenadas em condições adequadas.

Além disso, em muitas situações é necessário validar novas técnicas e marcadores de risco para determinadas doenças em um grande número de amostras, e neste contexto, o acesso a biobancos de materiais biológicos associados a informações clínicas detalhadas tem valor imensurável, não somente para fins de pesquisa como assistência, com óbvios benefícios para toda a sociedade. Este benefício se estende para o estudo de doenças raras para o qual o acesso a material armazenado em biobancos de múltiplas instituições é igualmente relevante e o número de pacientes estudados pode ser um diferencial importante da qualidade da pesquisa realizada.

Em especial, é preciso reconhecer a importância do armazenamento de amostras biológicas e seu impacto na medicina translacional. A medicina translacional é uma nova área do conhecimento biomédico definida como o elo entre descobertas da pesquisa básica com a arena da investigação clínica e a tradução dos resultados de ensaios clínicos em mudanças na prática clínica. Ela integra os resultados da pesquisa em ciências básicas, sociais e políticas tanto para otimizar o cuidado ao paciente quanto para medidas preventivas que podem ir além dos serviços de saúde pública.

As inovações tecnológicas na área biomédica que permitem analisar inúmeros biomarcadores simultaneamente resultaram no desenvolvimento de grandes linhas de pesquisa para identificação e aplicação de marcadores de risco, exposição, detecção precoce, diagnóstico, prognóstico e predição da resposta terapêutica em diferentes situações clínicas. Adicionalmente, um grande esforço vem sendo feito, tanto no meio acadêmico quanto na iniciativa farmacêutica privada, em buscar novas drogas de alvo molecular e novos processos diagnósticos para a indicação e monitoramento de seu uso (6). No

campo da pesquisa translacional, o acesso a materiais biológicos e produtos moleculares de alta qualidade, bem documentados com informações clínicas, é um ponto estratégico para o processo de validação dos achados produzidos pela pesquisa experimental (6). Além das questões técnicas de controle de qualidade de variáveis pré-analíticas, processamento e armazenamento dos materiais e das informações clínicas associadas, a abrangência e representatividade de pesquisas translacionais utilizando materiais biológicos humanos é essencial. Resultados obtidos com pesquisas realizadas em determinada população nem sempre podem ser transportados a outras populações (7). A representatividade das amostras utilizadas em pesquisa clínica, básica e translacional é um ponto crítico, especialmente em países com significativa diversidade étnica da população, como é o caso do Brasil. Esse mesmo argumento justifica também a grande importância da constituição de biobancos regionais interconectados em uma rede e unificados por um protocolo único para normatização dos diferentes aspectos técnicos, éticos e legais do armazenamento de informações e materiais biológicos, incluindo a regulamentação dos processos de coleta, documentação, processamento, preservação, retirada e distribuição de amostras biológicas.

#### **Aspectos Técnicos, Éticos, Legais e Sociais associados ao armazenamento de materiais biológicos**

Um grande esforço vem sendo feito na comunidade científica internacional durante os últimos anos para normatizar esses processos utilizando protocolos que atendam aos mais altos padrões técnicos e éticos. No Brasil, a Resolução 347/05 do Conselho Nacional de Saúde estabeleceu uma normatização mínima para o uso e armazenamento de materiais biológicos (9,10). Diferentes países, como Dinamarca, na década de 1990, e Espanha, em 2007, estabeleceram normas legais específicas para este tipo de atividade de pesquisa (11,12). No âmbito internacional, a Organização Mundial da Saúde e várias outras instituições, tem proposto diretrizes com esta mesma finalidade (3,13,15-17).

Apesar de todos esses esforços e da clara relevância da estruturação de Biobancos para acompanhar o desenvolvimento biotecnológico mundial, a normatização, mesmo em nível internacional, ainda é uma atividade que permanece relativamente fragmentada. As principais dificuldades apontadas na literatura para explicar esta fragmentação incluem: (a) dificuldades logísticas individuais e regionais em biobancos de diferentes países, (b) heterogeneidade nos protocolos utilizados por biobancos para coleta, transporte, armazenamento e processamento pré-analítico;

(c) falta de consistência e consenso na coleção de dados, anotação de espécimes e normas de uso das amostras depositadas em diferentes biobancos (18,19). Como resultado, a literatura aponta para as grandes variações na qualidade de amostras biológicas tanto dentro, quanto entre biobancos. As diferenças na qualidade dos materiais biológicos e das anotações de dados clínicos muitas vezes impedem a formulação de estudos comparativos e/ou multicêntricos, fundamentais em muitas das aplicações citadas anteriormente. Por fim, alguns autores comentam ainda a falta de rigor científico e de transparência em publicações referentes a normas e procedimentos operacionais relevantes para estruturação de biobancos (20).

Um esforço no sentido de disponibilizar boas práticas, diretrizes e recomendações relacionadas a biobancos vem sendo feito recentemente por diversas instituições internacionais como por exemplo o desenvolvimento de protocolos amplamente acessíveis para repositórios (21). O Fórum de Organizações Internacionais de Biobancos (FIBO) é um grupo colaborativo composto de representantes de grandes organizações e consórcios (BBMRI: Biobanking and Biomolecular Resources research Infrastructure, P3G: Public Population Project in Genomics, ISBER: International Society for Biological and Environmental repositories, IARC-WHO: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, OBBR: Office of Biorepositories and Biospecimen Research/NIH-USA) que estão ativamente engajados em conduzir e normatizar atividades relacionadas a biobancos em uma escala global, com a meta final de qualificar a pesquisa biomédica promovendo interações entre as organizações envolvidas em armazenamento de materiais biológicos humanos mundialmente (22).

Por todos esses motivos, o armazenamento de amostras de material biológico humano se tornou uma importante prática, associada tanto a atividades assistenciais quanto de pesquisa nos últimos anos. Em paralelo, se estabeleceu um consenso internacional de que esta prática deverá ser normatizada, considerando as necessidades de desenvolvimento científico e tecnológico, a adequação bioética da utilização de materiais biológicos e o respeito aos Direitos Humanos (23-25).

### **O Desafio dos Biobancos e Biorepositórios Institucionais**

Em todas as instituições de saúde existem repositórios de material biológico humano que funcionam de forma descentralizada e muitas vezes não harmônica, o que dificulta o controle de qualidade e posterior utilização do material. Além disso, esse modelo descentralizado dificul-

ta o acompanhamento dos procedimentos de inclusão, armazenamento e uso de amostras biológicas, tanto do ponto de vista ético quanto técnico. Dificuldades adicionais desse modelo também são observadas do ponto de vista gerencial e de custo de manutenção, pois o armazenamento contínuo requer instalações adequadas para comportar a carga térmica necessária e mecanismos de segurança de acesso e controle da temperatura. A constituição de um Biobanco unificando os repositórios de material biológico já existentes e com regulamentações internas de funcionamento, procedimentos de obtenção da amostra eticamente adequados e condições de armazenamento adequadas a padrões técnicos seria um diferencial para a instituição, tanto do ponto de vista assistencial quanto de pesquisa. Neste último aspecto, inclusive, teria o potencial de consolidar sua posição como centro de referência nacional para uma série de projetos do Ministério da Saúde e alavancar seu desempenho nacional e internacionalmente através de cooperação com outros grupos de pesquisa.

Em suma, a estruturação e manutenção de repositórios de informações e materiais biológicos humanos gera inúmeros novos desafios para a Medicina, Biotecnologia, Bioética e o Direito. As questões sobre protocolos unificados de coleta e transporte de materiais, autorização para uso, consentimento informado genérico ou específico para a realização de cada procedimento, o tempo de armazenamento, a forma de codificação das informações e amostras, os direitos de propriedade intelectual envolvidos nas atividades de Biobancos e a possibilidade de utilização para usos não previstos do material armazenado, são alguns exemplos. O crescente desenvolvimento de pesquisas translacionais, que estabelecem uma via de duas mãos entre a pesquisa e a assistência, permite a rápida transposição de novos conhecimentos para a sociedade, mas também propõe novas questões de pesquisa advindas de situações reais. A reflexão sobre os aspectos éticos destas novas propostas de utilização de informações e materiais biológicos humanos e a sua materialização por meio de normas legais nacionais adequadas às diretrizes de caráter internacional é um desafio atual.

Desta forma, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, decidiu buscar a implantação de uma política institucional para o armazenamento de materiais biológicos humanos e suas informações associadas, visando integrar os diferentes biorepositórios e criar uma estrutura para permitir o funcionamento do biobanco institucional. Nestas ações serão contempladas as questões relativas às condições ideais de armazenamento destes materiais biológicos e suas

informações associadas desde o ponto de vista de gestão energética, de recursos humanos, das condições técnicas, de compartilhamento e dos aspectos éticos, legais e sociais.

### **A Proposta de uma Política para Armazenamento de Materiais Biológicos no HCPA**

A política de armazenamento de materiais biológicos do HCPA contemplará três diferentes níveis de atuação: biorepositórios de grupos de pesquisa, biorepositórios em área do biobanco e as atividades de biobanco propriamente ditas.

Os biorepositórios de grupos de pesquisa armazenam seus materiais biológicos e informações em áreas próprias, localizadas em Laboratórios ou Núcleos Temáticos ou em áreas compartilhadas dos Centros de Pesquisa Experimental ou de Pesquisa Clínica. O gerenciamento do material armazenado é realizado pelo próprio grupo de pesquisa, seguindo as normas e procedimentos estabelecidos na Instituição, sendo o seu uso restrito. O próprio grupo de pesquisa assume os custos associados ao armazenamento e manutenção de seus equipamentos, através de recursos próprios captados.

Outra possibilidade são os biorepositórios com local de armazenamento de seus materiais biológicos em área compartilhada do biobanco institucional. O grupo de pesquisa mantém o acesso restrito aos seus materiais e informações, assumindo, com recursos próprios, a locação deste espaço para armazenamento, que segue integralmente as normas do biobanco institucional. Os materiais e equipamentos necessários são parte da estrutura do próprio biobanco institucional.

A terceira possibilidade é a atividade de biobanco propriamente dita. O material biológico fica armazenado na área do biobanco e os recursos são gerenciados pelo Comitê Gestor do Biobanco HCPA. O uso destes materiais biológicos e suas informações são compartilhados e pode ser solicitado através de projetos de pesquisa específicos para este fim. Os pesquisadores deverão disponibilizar de recursos próprios para arcar com os custos de utilização de material armazenado.

Para concretizar a proposta de uma política de armazenamento de materiais biológicos no HCPA será criada uma estrutura física centralizada dedicada ao biobanco, com instalação elétrica e de refrigeração adequadas para armazenamento de material biológico em condições ideais desde o ponto de vista de gerenciamento de recursos energéticos e recursos humanos.

Será necessário construir uma área física que suporte a carga térmica gerada por equipamentos de armazenamento de materiais biológicos criopreservados. Esta área física deverá ter um gerador de alta capacidade e com velocidade

de resposta e redundância para garantir a integridade das amostras armazenadas.

Com o objetivo de gerenciar adequadamente os recursos do biobanco, será implementado um programa de monitoramento remoto de controle de temperatura dos equipamentos com plano de contingência adequado para suprir eventuais falhas. Este sistema, elaborado utilizando-se software em ambiente livre, será o responsável pelo controle remoto de temperatura do ambiente e dos equipamentos. Complementarmente, será elaborado e testado um plano de contingência, incluindo procedimentos emergenciais para falta de energia, especialmente visando a realocação das amostras.

Toda a área física do biobanco será equipada com sistema de controle de acesso biométrico visando garantir a segurança patrimonial e o acesso às amostras biológicas.

Será desenvolvido e implantado um sistema de gerenciamento dos recursos necessários para manutenção dos aspectos logísticos envolvidos no armazenamento de materiais biológicos.

Nesta proposta também serão realizados estudos visando comparar a relação custo-benefício-efetividade das diferentes formas de armazenamento de materiais biológicos desde o ponto de vista técnico-financeiro.

Serão elaboradas e propostas diretrizes e recomendações técnicas para coleta, transporte, processamento, armazenamento e resgate de materiais biológicos no âmbito do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um pré-requisito será o mapeamento da estrutura e a adequação técnica existente no armazenamento de informações e materiais biológicos em biorepositórios localizados na Instituição. Nessa atividade regulatória interna serão elaborados os protocolos de coleta e de transporte de amostras biológicas, considerando as boas práticas clínicas e de laboratório e aspectos de biossegurança. Complementarmente, serão estabelecidos os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) específicos às necessidades de coleta e transporte dos diferentes materiais biológicos armazenados no HCPA. Os protocolos de controle de qualidade e de integridade física dos diferentes tipos de material biológico incluirão os cuidados necessários nas diferentes etapas desde a coleta até o resgate da amostra.

Devido à possibilidade de armazenamento em biorepositórios será necessário implementar um roteiro para certificação e controle de qualidade internos seguindo as normas nacionais e internacionais já estabelecidas. Este Programa de Certificação de Biobancos e Biorepositórios deverá ser validado e implantado internamente no HCPA e eventualmente disponibilizado para aplicação junto às demais instituições integrantes da Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Ministério da Saúde.

Outra importante atividade a ser desenvolvida será a elaboração e proposição de diretrizes e recomendações éticas para coleta, armazenamento e uso de informações e materiais biológicos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para tal, será investigado e avaliado, de forma sistemática, o quadro regulatório existente no Brasil, na Europa e na América do Norte na área de Biobancos. Desta forma, serão sugeridas à Administração Central do HCPA normas harmonizadas, em termos nacional e internacional, para armazenamento de materiais biológicos em biobancos e biorepositórios institucionais existentes e aqueles que venham a ser implementados futuramente.

Os aspectos relativos à confidencialidade e a privacidade das informações clínicas, laboratoriais e dos materiais biológicos humanos, assim como a documentação da obtenção dos consentimentos informados, deverão ser considerados como fundamentais quando do planejamento e implantação de sistema integrado de gerenciamento das informações associadas. Serão elaboradas normas de confidencialidade e privacidade harmonizadas com a legislação vigente e com as recomendações nacionais e internacionais. Neste sentido, será estudada a proposta de elaboração de um modelo institucional de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para coleta de material biológico destinado ao armazenamento em biobanco e biorepositórios.

Outro ponto extremamente relevante será a definição dos aspectos jurídicos relacionados à propriedade intelectual associados ao acesso e utilização das amostras, patentes e os critérios de autoria.

O envolvimento da comunidade de pesquisadores e colaboradores do HCPA, que se agregam aos profissionais já participantes da proposta, está ocorrendo com a constituição de grupos de trabalho específicos para abordar as questões éticas, legais e sociais; de aspectos técnicos e de tecnologia da informação; de infraestrutura e logística, e de aspectos financeiros de gerenciamento e sustentabilidade.

Posteriormente, poderá ser proposta a criação de um Programa de Apoio à Implementação de Biobancos Institucionais a ser oferecido a outras instituições de ensino, pesquisa e/ou assistência, especialmente as vinculadas à Rede Nacional de Pesquisa Clínica.

## REFERÊNCIAS

1. OECD (Ed). Organisation for Economic Co-operation and Development, Biological Resource Centres: underpinning the future of life sciences and biotechnology. 1-66, 2001.
2. WHO-IARC. Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research. Lyon: WHO; 2007.
3. Bast, R. C., Jr., et al. "Translational crossroads for biomarkers." *Clin.Cancer Res.* 11.17 (2005): 6103-8.
4. Mahan S, Ardle KG, Krenitsky KF, Walsh G, Clough G. Collaborative design for automated DNA storage that allows for rapid, accurate, large-scale studies. *Assay Drug Dev Technol* 2004 2(6):683-9.
5. Elliot P, Peakman TC on behalf of UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *International Journal of Epidemiology* 2008;37:234-44.
6. Sawyers, C. L. "The cancer biomarker problem." *Nature* 452.7187 (2008): 548-52.
7. Riegman PH, Dinjens WN, Oosterhuis JW. Biobanking for interdisciplinary clinical research. *Pathobiology* 2007; 74(4):239-44.
8. Burton PR, Hansell AL, Fortier I, Manolio TA, Khoury MJ, Little J, et al. Size matters: just how big is BIG?: Quantifying realistic sample size requirements for human genome epidemiology. *Int J Epidemiol* 2008; doi: 10.1093/ije/dyn147
9. Brasil CNS. Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos - Resolução 196/96. Diário Oficial da União; 1996. p. 21082-5.
10. Brasil CNS. Projetos com Uso ou Armazenamento de Materiais Biológicos - Resolução 347/05. 2005.
11. Almind G, Nielsen L, Pedersen NS, Riis P. Health science information banks - biobanks. Copenhagen: The Danish Medical Research Council; 1996.
12. da Rocha AC, Seoane JA. Alternative consent models for biobanks: the new Spanish law on of Biological Materials for biomedical research. *Bioethics*. 2008;22(8):440-7.
13. Campbell, J.D., Skubitz, A.P.N., Somiari, S.B., Sexton, K.C. and Pugh, R.S. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). 2008 Best Practices for Repositories: Collection, Storage, Retrieval and Distribution Research. *Cell Preservation Technology* 6:3-58, 2008. [<http://www.isber.org/Pubs/BestPractices2008.pdf>]
14. NCI Best Practices for Specimen resources. NCI, Bethesda, 2007. [[http://biospecimens.cancer.gov/global/pdfs/NCI\\_Best\\_Practices\\_060507.pdf](http://biospecimens.cancer.gov/global/pdfs/NCI_Best_Practices_060507.pdf)]
15. OECD (ed). OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centers – General Best Practice Guidelines for all BRCs. Paris, OECD, 2007. [<http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf>]
16. Fan CT, Lin JC, Lee CH. Taiwan Biobank: a project aiming to aid Taiwan's transition into a biomedical island. *Pharmacogenomics* 2008 9(2):235-46.

17. Beishon M. How Europe is taking on the big biobank challenge. *Cancer World* 2008. May/June:20-26.
18. Rose H. From hype to mothballs in four years: troubles in the development of large-scale DNA biobanks in Europe. *Community Genet* 2006; 9(3):184-9.
19. Riegman, P.H.J., Morente, M.M., Betsou, F., de Blasio, P., Geary, P. and the Marble Arch Working group. Biobanking for better Healthcare. *Mol Onc* 2 (2008) 213–222 .
20. Vaught, J. B. "Biorepository and biospecimen science: a new focus for CEBP." *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15.9 (2006): 1572-73.
21. P3G Manual [<http://www.p3gobservatory.org/repository/manualIntro.htm>]
22. FIBO: <http://www.isber.org/newsletters/December2008.pdf>
23. Ballantyne C. Report urges Europe to combine wealth of biobank data. *Nat Med* 2008 14(7):701.
24. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: trends and perspectives. *Pathobiology* 2007 74(4):206-11.
25. UNESCO international declaration about human genetic data. *Law Hum Genome Rev* 2003, Jul-Dec (19):239-53.

*Recebido: 21/03/2009*

*Aceito: 18/04/2009*