

Efeito do Carvedilol a Curto Prazo na Atividade Simpática Cardíaca pela Cintilografia com ^{123}I -MIBG

Effects of Short-term Carvedilol on the Cardiac Sympathetic Activity Assessed by ^{123}I -MIBG Scintigraphy

Sandra Marina Ribeiro de Miranda¹, Evandro Tinoco Mesquita^{1,2}, Hans Fernando da Rocha Dohmann³, Jader Cunha Azevedo², Gustavo Borges Barbirato², Fabiano de Lima Freire¹, Mário Luiz Ribeiro¹, Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega^{1,2}, Alexandro Coimbra², Cláudio Tinoco Mesquita^{1,2}

Universidade Federal Fluminense¹, Niterói, RJ; Hospital Pró-Cardíaco²; Procep³, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Alterações autonômicas na insuficiência cardíaca estão associadas a um aumento da morbimortalidade. Vários métodos não invasivos têm sido empregados para avaliar a função simpática, incluindo a imagem cardíaca com ^{123}I -MIBG.

Objetivo: Avaliar a atividade simpática cardíaca, por meio da cintilografia com ^{123}I -MIBG, antes e após três meses de terapia com carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do VE <45% (FEVE).

Métodos: Foram recrutados para o estudo 16 pacientes, com idade média de $56,3 \pm 12,6$ anos (11 do sexo masculino), fração de ejeção média de $28\% \pm 8\%$ e sem uso prévio de betabloqueadores. Realizaram-se imagens da inervação cardíaca com ^{123}I -MIBG, determinando os níveis séricos de catecolaminas (epinefrina, dopamina e norepinefrina), e empreendeu-se a ventriculografia radionuclídica antes e após o uso de carvedilol por três meses.

Resultados: Houve melhora da classe funcional dos pacientes: antes do tratamento, metade se encontrava em CF II (50%) e metade em CF III. Após 3 meses, 7 pacientes encontravam-se em CF I (43,8%) e 9 em CF II (56,2%), ($p = 0,0001$). A FEVE média avaliada pela ventriculografia radionuclídica aumentou de 29% para 33% ($p = 0,017$). Não houve variação significativa da atividade adrenérgica cardíaca avaliada pelo ^{123}I -MIBG (imagem precoce, tardia e taxa de washout). Não foi observada variação significativa nas dosagens das catecolaminas.

Conclusão: O tratamento em curto prazo com carvedilol promoveu a melhora clínica e da FEVE. Entretanto, não foi associado à melhora da atividade adrenérgica cardíaca pela cintilografia com ^{123}I -MIBG, bem como da dosagem das catecolaminas circulantes. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):328-332)

Palavras chave: Cintilografia, insuficiência cardíaca/terapia, 3-iodobenzilguanidina.

Abstract

Background: Autonomic alterations in heart failure are associated with an increase in morbimortality. Several noninvasive methods have been employed to evaluate the sympathetic function, including the Meta-Iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy imaging of the heart.

Objective: to evaluate the cardiac sympathetic activity through ^{123}I -MIBG scintigraphy, before and after three months of carvedilol therapy in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45%.

Patients and methods: Sixteen patients, aged 56.3 ± 12.6 years (11 males), with a mean LVEF of $28\% \pm 8\%$ and no previous use of beta-blockers were recruited for the study. Images of the heart innervation were acquired with ^{123}I -MIBG, and the serum levels of catecholamines (epinephrine, dopamine and norepinephrine) were measured; the radioisotope ventriculography (RIV) was performed before and after a three-month therapy with carvedilol.

Results: Patients' functional class showed improvement: before the treatment, 50% of the patients were FC II and 50% were FC III. After 3 months, 7 patients were FC I (43.8%) and 9 were FC II (56.2%), ($p = 0.0001$). The mean LVEF assessed by RIV increased from 29% to 33% ($p = 0.017$). There was no significant variation in cardiac adrenergic activity assessed by ^{123}I -MIBG (early and late resting images and washout rate). No significant variation was observed regarding the measurement of catecholamines.

Conclusion: The short-term treatment with carvedilol promoted the clinical and LVEF improvement. However, this was not associated to an improvement in the cardiac adrenergic activity, assessed by ^{123}I -MIBG scintigraphy, as well as the measurement of circulating catecholamines. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):308-312)

Key Words: Radionuclide imaging; heart failure/therapy; 3-iodobenzylguanidine.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Sandra Marina Ribeiro de Miranda •

Av. Afonso Arino Mello Franco, 397 / 608 - Barra da Tijuca - 22631-455 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: sandramarina@cardiol.br

Artigo recebido em 04/11/08; revisado recebido em 27/03/09; aceito em 15/06/09.

Introdução

Desordens funcionais simpáticas têm importante significado clínico nas doenças cardíacas¹ e desempenham um papel central na avaliação e progressão das cardiomiopatias primárias e secundárias². Recentemente, a importância de se identificar alterações da inervação cardíaca autonômica nas doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca (IC), arritmias, doenças cardíacas isquêmicas e diabetes, tem sido cada vez mais reconhecida³⁻⁵.

Vários são os métodos invasivos e não invasivos, diretos e indiretos, utilizados para avaliar a função autonômica cardíaca nas doenças cardiovasculares. Todavia, a medicina nuclear é atualmente a única modalidade de imagem com suficiente sensibilidade que oferece *in vivo* a visualização da neurotransmissão cardíaca em nível molecular⁶.

Existem vários radiotraçadores para avaliar o sistema nervoso simpático, como as catecolaminas verdadeiras ou análogas. O agente que possibilitou a visualização da imagem dos nervos simpáticos foi o MIBG, um análogo de NE que foi desenvolvido em 1980 por Wieland e cols.⁷.

O papel do eixo neuro-hormonal na IC é bem conhecido e importante no tratamento. Uma das marcas características no cenário de IC é o desenvolvimento do excesso do tônus simpático e o desacoplamento dos receptores beta-adrenérgicos. O desenvolvimento de métodos não invasivos para avaliar a troca (mudança) do sistema de sinalização beta-adrenérgico na IC em resposta à terapêutica é importante. O radiotraçador NE análogo do ¹²³I-MIBG compete com a recaptação da NE nas vesículas pré-sinápticas e pode ser usado para analisar inervação sináptica e função do coração⁸.

A imagem de neurotransmissão cardíaca permite a avaliação *in vivo* da recaptação pré-sináptica e o estoque do neurotransmissor, assim como a distribuição regional e a atividade dos receptores pós-sinápticos. O processo bioquímico que ocorre durante a neurotransmissão pode ser investigado *in vivo*, em nível molecular, usando radiotraçador de neurotransmissão e receptor ligante⁶.

Em pacientes com IC, a avaliação da atividade simpática tem importantes implicações prognósticas que resultarão em melhor terapia e desfecho⁶.

Vários estudos na literatura, realizados com ¹²³I-MIBG⁹⁻¹², avaliaram mudanças na relação coração/mediastino, em resposta à terapia com betabloqueadores na IC a médio e longo prazo. O presente estudo analisou a resposta do uso a curto prazo (3 meses) sobre a inervação cardíaca, avaliada pela cintilografia ¹²³I-MIBG, e a correlação com a fração de ejeção do VE em portadores de IC com FEVE < de 45%.

Métodos

Foram selecionados prospectivamente 16 pacientes – 11 do sexo masculino (69%) –, provenientes do ambulatório de IC e convidados a participar do estudo após a avaliação clínica e das frações de ejeção, por meio da ecocardiografia e da ventriculografia radionuclídica. Em seguida, os pacientes realizaram a cintilografia cardíaca com ¹²³I-MIBG, a fim de examinar a inervação adrenérgica cardíaca, tendo sido feitas as imagens precoces (30 minutos) e tardias (4 horas), além do cálculo da taxa de *washout*. Todos os exames cintilográficos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Pró-Cardíaco do Rio de Janeiro, em câmara de cintilação tipo Anger tomográfica digital (*Single Photon Emission Computed Tomography*) da marca Siemens, modelo E-Cam de detector duplo, com colimador de baixa energia e alta resolução. Foram dosadas as catecolaminas plasmáticas de todos os pacientes. Doze deles (75%) foram submetidos a cateterismo cardíaco, tendo sido diagnosticada doença isquêmica em 2 pacientes (13%). Dentre os 16 pacientes, 15 recebiam assistência médica e faziam uso de algum tipo de medicamento, mais frequentemente do grupo dos IECA/ARA II (69%), e nenhum fazia uso de betabloqueador. A dose média de carvedilol, obtida após o período de 3 meses de tratamento, foi de 27 +/- 14 mg por dia. Os exames foram realizados de julho de 2006 a março de 2008, após autorização da sua inclusão em um protocolo de pesquisa mediante Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da instituição. Os dados dos pacientes foram incluídos em um banco de dados Access para análise estatística. Nos 16 pacientes, foram estudadas as frações de ejeção tanto pela ecocardiografia como pela ventriculografia radionuclídica.

Para algumas variáveis houve perda de informação na coleta dos dados, a saber: em um caso, a FEVE e a FEVI não foram consideradas o valor pré-tratamento, visto que a paciente encontrava-se no exame pós-carvedilol em fibrilação atrial; em outro, não foi possível realizar o MIBG de 4 horas; e em dois casos, não recebemos os resultados das catecolaminas.

Resultados

A idade média dos 16 pacientes selecionados foi de 56,3 +/- 12,6 anos. A Tabela 1 fornece as características gerais dos pacientes.

A média da frequência cardíaca basal foi de 84 +/- 16,4 batimentos por minutos. As variáveis laboratoriais avaliadas no pré-tratamento apresentaram valores reduzidos da fração de ejeção, tanto pela ecocardiografia (0,28 +/- 0,08) como pela ventriculografia radionuclídica (0,29 +/- 0,10), e valores reduzidos de MIBG, tanto na imagem de 30 minutos (1,60

Tabela 1 – Características gerais da amostra no início do estudo

Variável	Frequência n(%)
Sexo Masculino	11/16 (72%)
CF II (NYHA)	8/16 (50%)
CF III (NYHA)	8/16 (50%)
Etiologia Isquêmica	2/16 (13%)
Uso ARA II/IECA	11/16 (69%)
Uso Digital	6/16 (38%)
Uso Diuréticos	7/16 (44%)
Uso Nitrato	1/16 (6%)

+/- 0,17) como na de 4 horas (1,55 +/- 0,17), com taxa de washout elevado (0,29 +/- 0,11). Em média, os valores das catecolaminas plasmáticas encontraram-se dentro da normalidade, isto é, NE = 259 +/- 86 pg/ml (normal até 370 pg/ml), DOP = 176,1 +/- 38,4 pg/ml (normal até 200 pg/ml) e EPI = 132,3 +/- 26,0 pg/ml (normal até 150 pg/ml).

A variação da classe funcional do pré para o pós-tratamento sofreu melhora significativa em paralelo com a melhora clínica observada nos pacientes. A Figura 1 ilustra a mudança da classe funcional antes e após a terapia com carvedilol.

Observou-se que existe queda significativa na FC (ECG), do pré para o pós-tratamento. Houve uma redução média de 20,4 bat/min ($p = 0,0001$) na frequência cardíaca, que corresponde, em média, a 22,4% ($p = 0,0001$).

A fração de ejeção dos pacientes, avaliada tanto pela ecocardiografia como pela ventriculografia radionuclídica, demonstrou aumento estatisticamente significativo após o tratamento com carvedilol, conforme observado na Tabela 2.

A atividade adrenérgica cardíaca avaliada pela medicina nuclear, tanto na imagem precoce (30 minutos) como na tardia (4 horas), bem como a taxa de washout, não sofreu alteração estatisticamente significativa, assim como a dosagem das catecolaminas.

A Tabela 2 fornece os resultados das variáveis estudadas do pré para o pós-tratamento com carvedilol e a significância estatística.

Para ilustrar os exames realizados de cintilografia cardíaca com ¹²³I-MIBG, demonstramos as imagens cintilográficas de um dos pacientes incluídos no estudo com resposta favorável da neurotransmissão adrenérgica ao uso do carvedilol, antes e após 3 meses de tratamento. A Figura 2 demonstra a imagem antes do tratamento e a Figura 3 a imagem após o tratamento, ambas tomográficas. As Figuras 4 e 5 são imagens planares do mesmo paciente antes e após a terapia com carvedilol. Todas as imagens demonstram a melhora consistente com a

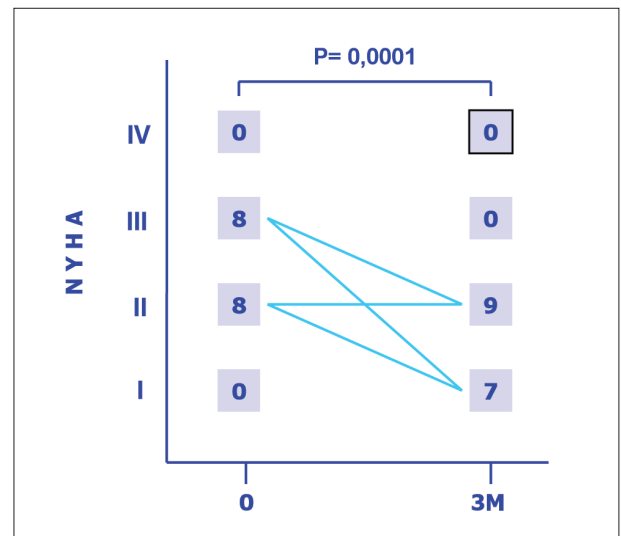


Fig 1 - Mudança na classe funcional.

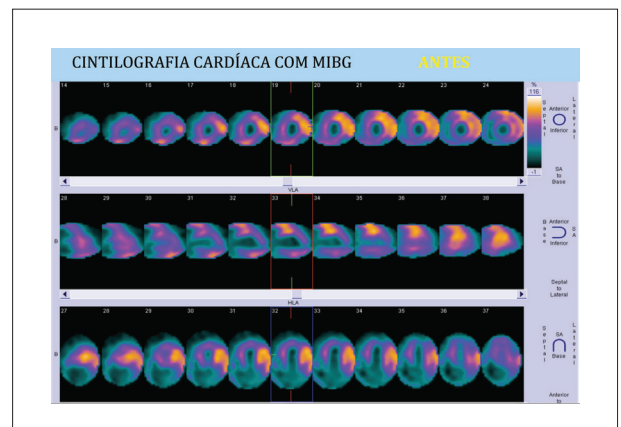


Fig. 2 - Cintilografia c/¹²³I-MIBG - Pré-tratamento. Cintilografia com ¹²³I-MIBG pré-tratamento demonstrando extensa área de denervação nas paredes anterior, antero-septal e apical.

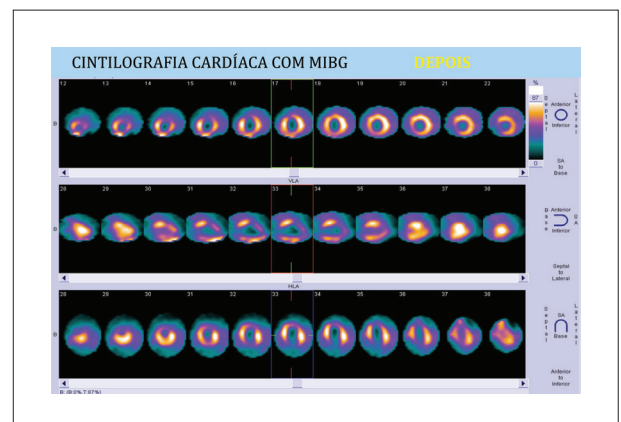


Fig. 3 - Cintilografia c/¹²³I-MIBG - Pós-tratamento. Cintilografia com ¹²³I-MIBG pós tratamento demonstrando melhora da neurotransmissão adrenérgica nos segmentos septais e Apical.

Tabela 2 - Variáveis pré e pós-carvedilol

	MÉDIA PRÉ	MÉDIA PÓS	P valor
FEVE (%)	28%	34%	0,009
FEVI (%)	29%	33%	0,017
FC (bpm)	84	63,6	0,0001
MIBG 30 minutos	1,6	1,64	0,58
MIBG 4 horas	1,55	1,6	0,38
WASHOUT	0,29	0,34	0,57
NE (pg/ml)	259	276,6	0,77
DOP (pg/ml)	176,14	161,07	0,32
EPI (pg/ml)	132,3	117,1	0,11

FEVE - fração de ejeção pela ecocardiografia; FEVI - fração de ejeção pela ventriculografia radionuclídica; MIBG 30 minutos - metaiodobenzilguanidina; Washout = diferença de captação da imagem precoce para imagem tardia; FC - frequência cardíaca; NE - norepinefrina; DOP - dopamina; EPI - epinefrina.

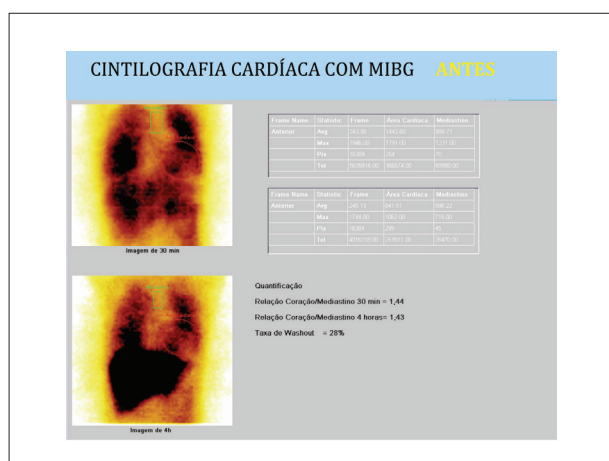


Fig. 4 – imagem planar pré-tratamento. Quantificação da distribuição do MIBG na projeção cardíaca antes do tratamento com carvedilol, demonstrando acentuado comprometimento da neurotransmissão adrenérgica. Relação C/M 30 minutos = 1,44 e 4 h = 1,43.

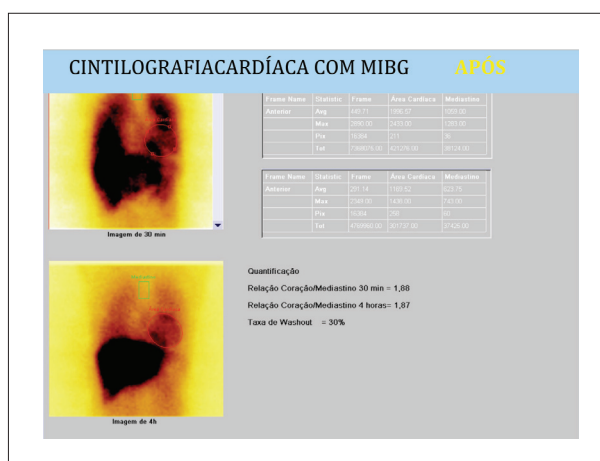


Fig. 5 – imagem planar pós-tratamento. Quantificação da distribuição do MIBG na projeção cardíaca após 3 meses de tratamento com carvedilol, demonstrando melhora consistente da captação do radio traçador no coração, com melhora da neurotransmissão adrenérgica. Relação C/M 30 minutos = 1,88 e 4 h = 1,87.

inervação adrenérgica. Entretanto, na maioria dos pacientes, não foi encontrada melhora significativa da neurotransmissão como neste caso no período estudado.

Discussão

O presente estudo observou uma dissociação entre a melhora clínica/funcional e a recuperação da integridade funcional adrenérgica cardíaca com o uso em curto prazo do carvedilol. Este estudo é o único a demonstrar a ausência de associação entre a melhora funcional e a melhora função adrenérgica em pacientes tratados com carvedilol por três meses.

A medicina nuclear tem sido amplamente empregada na avaliação de pacientes com cardiopatias, fornecendo dados diagnósticos¹³ e prognósticos⁹. A avaliação de pacientes com IC, através de métodos funcionais posteriores a medidas terapêuticas, é uma das múltiplas possibilidades das técnicas isotópicas¹⁴, já que a ¹²³I-MIBG é única, pois origina informações sobre o status adrenérgico cardíaco. Um dos fatores diferenciais do presente trabalho, em relação aos demais estudos publicados na literatura que aborda especificamente a função adrenérgica cardíaca pelo MIBG, é que houve melhora na função ventricular esquerda e na classe funcional, sem ter ocorrido melhora significativa da neurotransmissão adrenérgica. Muitas explicações são plausíveis. Uma das mais adequadas talvez seja o breve intervalo de tempo (3 meses) que se sucedeu entre as avaliações pré e pós-tratamento com carvedilol. Uma outra explicação para haver melhora hemodinâmica sem significativa melhora adrenérgica talvez possa ser atribuída à redução de 22,4% do número de batimentos cardíacos. Em corações normais, o aumento da frequência cardíaca é acompanhado do aumento da performance de contratilidade miocárdica (fenômeno Bowditch-Treppé)¹³. Em corações insuficientes, que passam por mudanças fenotípicas, há uma mudança na homeostase do cálcio que leva a uma queda na sua captação diastólica para o retículo sarcoplasmático e subsequente redução da sua liberação durante a próxima

sístole. Isto acarreta uma diminuição da performance contrátil e alteração na relação força/frequência.. Na disfunção ventricular esquerda crônica, portanto, a performance de contratilidade declina com o aumento da frequência cardíaca e observa-se melhora da fração de ejeção com a redução do cronotropismo (FC entre 50 a 60 bpm)¹².

De uma forma geral, os estudos demonstram uma melhora concomitante da função ventricular e da neurotransmissão adrenérgica, como nos trabalhos de Agostini e cols., onde foram avaliados 22 pacientes antes e após 6 meses de terapia com carvedilol, observando-se na imagem tardia C/M uma melhora de $145\% \pm 23\%$ para $170\% \pm 25\%$ ($p = 0,0001$)¹⁵. Cohen-Solal e cols.¹⁶, estudaram 64 pacientes portadores de cardiopatia dilatada – em um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado – e submetem 28 pacientes a tratamento com carvedilol por 6 meses, com dose de 50 ou 100 mg por dia, dependendo do peso do paciente, abaixo ou acima de 85 kg. Pacientes que não toleraram a dose máxima foram excluídos do estudo. Após 6 meses, observaram melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, que aumentou de $25\% \pm 11\%$ para $31\% \pm 12\%$ (incremento de 24%) e da relação C/M, que aumentou de $142\% \pm 18\%$ para $149\% \pm 21\%$, tendo concluído que os benefícios hemodinâmicos com carvedilol em pacientes com cardiomiopatia dilatada podem estar associados à recuperação parcial da função da inervação adrenérgica¹⁶. Toyama e cols.¹⁷ avaliaram 30 pacientes, dos quais 15 receberam carvedilol (Grupo A) e 15 metropolol (Grupo B) antes e após 1 ano de tratamento. Em ambos os grupos, houve aumento da relação C/M, sendo que no Grupo A o aumento foi de $1,67 \pm 0,31$ para $2,01 \pm 0,3$, enquanto no Grupo B foi de $1,68 \pm 0,21$ para $1,93 \pm 0,32$, com $p < 0,01$ na imagem tardia¹⁷. Em nosso trabalho, a variação pré para pós-carvedilol foi de $1,55 \pm 0,17$ para $1,60 \pm 0,20$, com $p = 0,38$ após 3 meses de terapia.

Diferentemente dos outros estudos, o nosso não encontrou melhora da neurotransmissão adrenérgica; contudo, houve um menor tempo de tratamento e a dose atingida do betabloqueador foi bem inferior à dos outros

estudos (30 mg/dia), uma vez que, com a ascensão da dose, a eficácia do betabloqueio tende a aumentar, havendo então provável melhora de neurotransmissão adrenérgica. Desse modo, podemos supor que a melhora na função do VE precede a melhora da função adrenérgica no curto prazo de tempo. Uma possível limitação seria com relação ao número de pacientes avaliados. No entanto, a amostra de 16 pacientes tem um poder de 93% para detectar uma variação de 15% na relação C/M em um grupo de pacientes com relação C/M de 1,8. Modificações de menor intensidade não podem ser descartadas.

Em resumo, nosso estudo avaliou, por meio da cintilografia com ¹²³I-MIBG, se em um curto espaço de tempo (3 meses) o uso do carvedilol modificaria a atividade adrenérgica cardíaca em pacientes com IC por disfunção sistólica. Concluímos, então, que o tratamento a curto prazo com carvedilol esteve associado à melhora clínica e hemodinâmica, sem, contudo, haver modificação significativa da função adrenérgica.

Referências

1. Yashima S, Yamazaki J. Neuronal imaging using SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 562-73.
2. Higuchi T, Bengel FM. Cardiovascular nuclear imaging: from perfusion to molecular function. *Heart*. 2008; 94: 809-16.
3. Shirani J, Dilsizian V. Molecular imaging in heart failure. *Curr Opin Biotechnol*. 2007; 18 (1): 65-72.
4. Higuchi T, Schwaiger M. Imaging cardiac neuronal function and dysfunction. *Curr Cardiol Rep*. 2007; 8: 131-8.
5. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. ¹²³I-MIBG Imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Med*. 2003; 10 (2): 121-31.
6. Carrió I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1062-76.
7. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuro-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I] iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980; 21: 349-53.
8. Tobes MC, Jacques Jr S, Wieland DM, Sisson JC. Effect of uptake – one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1985; 26: 897-907.
9. de Azevedo JC, Félix RC, Corrêa PL, Barbirato GB, Dohmann HF, da Silva PR, et al. Medium term prognostic value of stress myocardial perfusion scintigraphy in a chest pain unit. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 602-10.
10. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumamura H, Takayama Y, et al. Evaluation of cardiac sympathetic activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol. *Eur Heart J*. 2007; 28 (8): 989-95.
11. Kacuchi H, Sasaki T, Ishida Y, Komamura K, Miyatake K. Clinical usefulness of ¹²³I-Meta-iodobenzylguanidine imaging in predicting the effectiveness of β-blockers for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy before and soon after treatment. *Heart*. 1999; 81: 148-52.
12. Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1996; 17: 1-7.
13. Pantoja MR, Futuro DO, Escosteguy CC, de Almeida LA, Esteves RN, Pinto JC, et al. Cineventriculography with radionuclides and intravenous dipyridamole in the prognostic evaluation after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 1990; 55: 175-9.
14. Pimentel Filho WA, Ascer E, Pontes SC, Martins LR, Braga SL, Jorge SC, et al. Clinical, echocardiographic and radioisotopic evaluation of the effect of prazosin on left ventricular function in patients with congestive heart failure refractory to conventional therapy. *Arq Bras Cardiol*. 1985; 44: 443-8.
15. Agostini D, Belin A, Amar MH, Dorlas Y, Hamon M, Grollier G, et al. Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a ¹²³I-MIBG Scintigraphic Study. *J Nucl Med*. 2000; 41: 845-51.
16. Cohen-Solal A, Rouzet F, Berdeaux A, Le Guludec D, Abergel E, Syrota A, et al. Effects of carvedilol on myocardial sympathetic innervation in patients with chronic heart failure. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1796-803.
17. Toyama T, Hoshizaki H, Seki R, Isoben N, Adachi H, Naita S, et al. Efficacy of carvedilol treatment on cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: Comparison with metoprolol therapy. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1601-11.

Agradecimentos

Agradecemos ao Instituto de Energia Nuclear/CNEN pelo apoio nesta pesquisa e ao Sr. José Vianna pela inestimável ajuda na condução deste trabalho.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Sandra Marina Ribeiro de Miranda pela Universidade Federal Fluminense.