

Variação da Pressão Intraocular e da Pressão de Perfusão Ocular com a Hemodiálise em Doentes de Raça Negra

Rita Couceiro¹; Inês Leal¹; Noélia Lopez²; Miguel Bigotte Vieira²; Cristina Resina²; Fernando Neves²; António Gomes da Costa²; Paula Sens¹; Leonor Almeida¹; Helena Proença¹

¹ Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

² Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

RESUMO

Objetivos: Estudar a variação da pressão intraocular (PIO) e pressão de perfusão ocular (PPO) com a hemodiálise (HD).

Métodos: Trinta e dois olhos de 17 doentes de raça negra com doença renal crónica terminal foram submetidos a avaliação da PIO, pressão arterial (sistólica, diastólica e média), PPO (sistólica, diastólica e média) e peso corporal, 30 minutos antes (T1) e 30 minutos após (T2) uma sessão de hemodiálise (HD) de alto fluxo.

Resultados: Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na PIO e nas pressões arteriais (sistólica, diastólica e média), assim como na PPO (sistólica, diastólica e média) entre T1 e T2. O peso corporal em T1 foi significativamente superior ao peso corporal em T2 ($p < 0.001$). Em nove doentes (52,9%) verificaram-se valores de PPO diastólicas ≤ 55 mmHg em T1 ou T2.

Conclusões: As diferenças no peso corporal traduzem a efetiva diminuição da volémia após HD, sem que no entanto se tenham verificado variações significativas da pressão arterial, da PIO ou da PPO com a HD. Verificou-se, no entanto, que 52,9% dos doentes apresentou valores de PPO associados a um maior risco de glaucoma.

Palavras-chave: Pressão intraocular, pressão de perfusão ocular, hemodiálise, regulação vascular, glaucoma

ABSTRACT

Purpose: To study the changes in intraocular pressure (IOP) and ocular perfusion pressure (OPP) with hemodialysis (HD).

Methods: Thirty-two eyes of 17 black patients with chronic kidney disease were evaluated, regarding IOP, blood pressure (systolic, diastolic, mean), OPP (systolic, diastolic, mean) and body weight, 30 minutes before (T1) and 30 minutes after (T2) high flux hemodialysis (HD).

Results: There were no statistically significant differences in IOP, blood pressure (systolic, diastolic and mean) and OPP (systolic, diastolic and mean) between T1 and T2. Body weight in T1 was significantly higher when compared to T2 ($p < 0.001$). Nine patients (52,9%), revealed diastolic OPP measurements ≤ 55 mmHg in T1 or T2.

Conclusions: Differences in body weight reflect the actual volume depleted after HD. However, no relevant changes in blood pressure, IOP or OPP were observed after HD. Nevertheless, 52,9% of patients exhibited OPP measurements associated with a higher risk of glaucoma.

Key-words: Intraocular pressure, ocular perfusion pressure, hemodialysis, vascular regulation, glaucoma

INTRODUÇÃO

A hemodiálise (HD) constitui o tratamento substitutivo renal mais frequente em doentes com doença renal crónica (DRC) terminal.¹ O principal objetivo da HD é corrigir a composição e volume de fluidos no organismo, tentando regularizar a sua acumulação excessiva e distribuição anormal.² Apesar do progresso da eficácia e tolerabilidade da HD, esta técnica continua a apresentar risco de efeitos adversos, incluindo oftalmológicos. Estão descritas alterações do segmento anterior, bem como alterações a nível do segmento posterior e variações da espessura macular.^{2,3}

A ultrafiltração excessiva constitui, geralmente, o fator precipitante de ocorrência de complicações vasculares durante a HD, como neuropatia ótica isquémica anterior (NOIA) e isquémia mesentérica não-oclusiva.⁴ No entanto, a instabilidade hemodinâmica secundária à remoção de fluido na HD resultará provavelmente de vários fatores, nomeadamente, preenchimento plasmático insuficiente, desregulação autonómica, variação excessiva da temperatura corporal e desequilíbrio entre a síntese de endotelina e de óxido nítrico. Este fatores podem condicionar a adaptação anormal do tónus arteriovenooso em resposta a alterações abruptas do volume plasmático.⁴

A adequada oxigenação dos tecidos oculares depende da manutenção da pressão de perfusão ocular (PPO), a

qual é determinada pela regulação sistémica da pressão arterial e pela regulação local da pressão intraocular (PIO).⁵ A HD poderá causar alterações transitórias na PPO, provocadas por variação na pressão arterial, secundária a alteração da volémia.⁵ Com efeito, os parâmetros hemodinâmicos, o volume e a composição do fluido ocular podem apresentar alterações após uma única sessão de HD.²

A hipóxia poderá ter um papel especialmente relevante na fisiopatologia do glaucoma de ângulo aberto, sendo a "hipótese vascular" uma das suas possíveis explicações etiológicas, considerando a perfusão anormal do disco ótico como uma fonte importante de dano glaucomatoso.⁶ Vários investigadores admitem que doentes com glaucoma apresentam desregulação vascular, a qual poderá originar perfusão ocular anormal.^{6,7}

Coloca-se a hipótese de que possam existir variações significativas da PIO e da PPO com as sessões de HD, tendo sido o objetivo primário deste trabalho avaliar a PIO e a PPO antes e depois de uma sessão de HD.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospetivo observacional, no qual foram avaliados doentes de raça negra com DRC terminal, em programa regular de hemodiálise na Unidade

de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Lisboa Norte. Estes doentes eram provenientes da comunidade de Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP), estando em Portugal ao abrigo de protocolos de cooperação de saúde. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte. Todos os doentes incluídos no estudo participaram voluntariamente, tendo assinado consentimento informado.

Foram excluídos doentes com lesão renal aguda, DRC agudizada, critérios clínicos e/ou laboratoriais de infeção sistémica ou ocular ativa e alergia aos agentes anestésicos tópicos utilizados. Não foram avaliados olhos com evidência de patologia querática que impedisse a medição da PIO, ou que tivessem sido submetidos a cirurgia, laser ou injeção intravítrea de qualquer fármaco nos últimos 3 meses. Nenhum dos doentes apresentava antecedentes conhecidos de glaucoma ou hipertensão ocular, nem se encontrava sob terapêutica hipotensora ocular. Dois doentes incluídos na amostra apresentavam evidente alteração da normal anatomia de um dos olhos, resultante de patologia antiga (traumatismo ocular e descolamento de retina não corrigido cirurgicamente), pelo que apenas um olho foi avaliado.

As etiologias da DRC eram diversas e todos os doentes realizavam HD três vezes por semana, com uma duração média de quatro horas por sessão. Foi realizada HD de alto fluxo, com débitos de sangue entre 350 e 450 mL/min e débito de dialisante entre 500 e 800 mL/min. O volume removido em cada sessão de hemodiálise (ultrafiltração) foi ajustado em cada sessão de modo a obter, no final da sessão de HD, o peso seco do doente. Realizaram-se medições da PIO dos dois olhos, medição da pressão arterial (PA) sistólica e diastólica e peso corporal em dois momentos: T1 (30 minutos antes do início da HD) e T2 (30 minutos após o fim da HD).

As medições da PIO foram realizadas pelo mesmo operador experiente, utilizando-se um tonómetro portátil de aplanção (Tono-pen Avia®, Reichert), cuja média de 6 a 10 medições se considerou aceitável caso o intervalo de confiança fosse superior a 85%.

A PA foi medida com esfigomanómetro automático utilizado no braço sobre a artéria braquial, encontrando-se o doente sentado. A pressão arterial média (PAM) foi determinada através da seguinte fórmula: $PAM = PA_{diastólica} + 1/3 (PA_{sistólica} - PA_{diastólica})$ e a PPO foi

calculada considerando $PPO = PAM - PIO$ em cada um dos momentos (T1 e T2).⁵

As seguintes fórmulas foram utilizadas para calcular a PPO sistólica, a PPO diastólica e a PPO média em cada um dos momentos (T1 e T2):

$$PPO = PAM - PIO$$

$$PPO_{sistólica} = PA_{sistólica} - PIO$$

$$PPO_{diastólica} = PA_{diastólica} - PIO$$

$$PPO_{média} = 2/3 \times PAM - PIO$$

O cálculo da PPO média incluiu um ajuste (arbitrariamente definido na literatura como 2/3), prevendo que a pressão arterial oftálmica é inferior à pressão arterial braquial.^{5,6} No entanto, o cálculo da PPO, PPO sistólica e da PPO diastólica não incluiu esta correção, de forma a permitir uma melhor comparação com os resultados de outros estudos baseados neste método de análise de dados e que também avaliaram os referidos parâmetros, individualmente, em cada um dos olhos.

Foram considerados os limites de PPO determinados no *Barbados Eye Studies*⁸ como estando associados a um risco aumentado de glaucoma de ângulo aberto (GAA) - tabela 1.

Tabela 1 – Limites de PPO associados a risco aumentado de GAA.

	Limites de PPO associados a risco aumentado de glaucoma
PPO sistólica	≤101 mmHg
PPO diastólica	≤55 mmHg
PPO média	≤42 mmHg

PPO – pressão de perfusão ocular

A análise estatística dos dados foi realizada com o software estatístico STATA v. 13.0 (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP.). Avaliou-se a normalidade da distribuição dos valores obtidos para cada variável utilizando o teste de normalidade de *Skewness* e *Kurtosis*, considerando $p < 0,05$. As variáveis apresentaram distribuição normal. O teste t para amostras emparelhadas foi utilizado para comparar os seguintes parâmetros em T1 e T2: PAM, PPO, PPO sistólica, PPO diastólica, PPO média, PIO e peso corporal.

RESULTADOS

Foram incluídos 32 olhos (16 olhos direitos e 16 olhos esquerdos) de 17 doentes de raça negra com DRC terminal.

As características demográficas da amostra, bem como as etiologias da DRC e a duração média da HD encontram-se discriminadas na tabela 2.

Tabela 2 – Características demográficas da amostra, etiologia da DRC e duração da sessão de HD.

Características	
Idade em anos, média ± desvio-padrão	47 ± 8
Sexo feminino, n (%)	9 (53)
Hipertensão arterial medicada, n (%)	14 (83)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (17)
Duração de hemodiálise (em meses, média ± desvio-padrão)	18 ± 15
Etiologia da DRC	
Nefropatia diabética, n (%)	1 (6)
Nefropatia hipertensiva, n (%)	4 (24)
Nefropatia hipertensiva e mieloma múltiplo, n (%)	1 (6)
Mieloma múltiplo, n (%)	2 (12)
Nefropatia por VIH, n (%)	1 (6)
Indeterminada, n (%)	8 (47)

DRC – doença renal crónica; HD – hemodiálise; VIH - vírus da imunodeficiência humana

A média da diferença nos valores de PIO entre os dois momentos foi de $-1,3 \pm 3,9$ mmHg nos olhos direitos e de $-0,88 \pm 3,8$ mmHg nos olhos esquerdos (Gráfico 1). As diferenças entre os valores de PAS, PAD e PAM em T1 e

em T2 não foram significativamente diferentes na totalidade da amostra. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de PIO, PPO sistólica, PPO diastólica e PPO média entre T1 e T2 (tabela 3 e gráfico 2). Constatou-se que o peso corporal em T1 era significativamente superior ao peso corporal em T2 ($p < 0,001$) (tabela 4).

Tabela 3 – Medições de pressão intraocular e pressão de perfusão ocular sistólica e diastólica em T1 e T2.

	T1 (mmHg)	T2 (mmHg)	Diferença entre T1 e T2 (mmHg)	Valor p
PAS	139,4 ± 6,3	143,7 ± 4,6	4,29 ± 29,4	0,56
PAD	81,7 ± 4,0	77,0 ± 3,9	-4,65 ± 23,7	0,43
PAM	100,9 ± 18,8	99,2 ± 13,6	1,7 ± 24,0	0,78
PPO sistólica OD	125,1 ± 26,2	125,9 ± 17,5	-0,88 ± 29,6	0,91
PPO sistólica OE	124,6 ± 26,0	127,4 ± 18,4	-2,8 ± 29,6	0,72
PPO diastólica OD	67,2 ± 17,3	62,1 ± 16,5	5,1 ± 24,3	0,41
PPO diastólica OE	66,9 ± 16,7	59,8 ± 15,3	7,1 ± 23,0	0,23
PIO OD	14,9 ± 3,0	16,2 ± 3,0	-1,3 ± 3,9	0,22
PIO OE	14,7 ± 3,9	15,6 ± 2,7	-0,88 ± 3,8	0,38

São apresentados os valores médios de pressão e respetivo desvio padrão. OD – olho direito; OE – olho esquerdo; PIO - pressão intraocular; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; PPO - pressão de perfusão ocular

Tabela 4 – Medições de pressão de perfusão ocular média e peso corporal registados em T1 e T2.

	T1 (mmHg)	T2 (mmHg)	Diferença entre T1 e T2 (mmHg; média ± DP)	Valor p
PPO média OD	52,6	50,6	2,0 ± 11,4	0,66
PPO média OE	52,7	50,1	2,6 ± 15,8	0,55
Peso corporal (kg)	68,9 ± 4,3	66,8 ± 4,2	-2,08 ± 0,9	< 0,001

OD – olho direito; OE – olho esquerdo; PPO - pressão de perfusão ocular

Na amostra analisada, 9 doentes apresentaram valores de PPO diastólicas ≤ 55 mmHg - 6 olhos direitos (37,5%) e 9 olhos esquerdos (56,3%). Três destes doentes apresentaram também valores de PPO sistólicas ≤ 101 mmHg. Estes registos de PPO, associados a maior risco de GAA, foram obtidos apenas em T2 (5 doentes), em T1 e T2 (2 doentes) e apenas em T1 (2 doentes).

O cálculo da PPO depende de um balanço entre PIO e PA. Analisando cada um destes parâmetros para os 9 doentes em questão, concluímos que valores de PPO baixas apenas se deveram a PIO elevada num doente (PIO 25 mmHg), enquanto que nos restantes doentes se terão devido a PAD relativamente baixas. De referir que 8 dos 9 doentes apresentavam diagnóstico de HTA, encontrando-se sob terapêutica anti-hipertensora. Analisando as pressões arteriais destes 9 doentes, antes e depois da hemodiálise, verificou-se o seguinte: a PAS subiu em 5 destes doentes, tendo descido em 4 doentes; a PAD subiu em 3 doentes, tendo descido em 5 doentes e mantido o mesmo nível num doente.

Gráfico 1 – Valores médios de pressão intraocular (PIO) em T1 e T2. OD – olho direito; OE – olho esquerdo

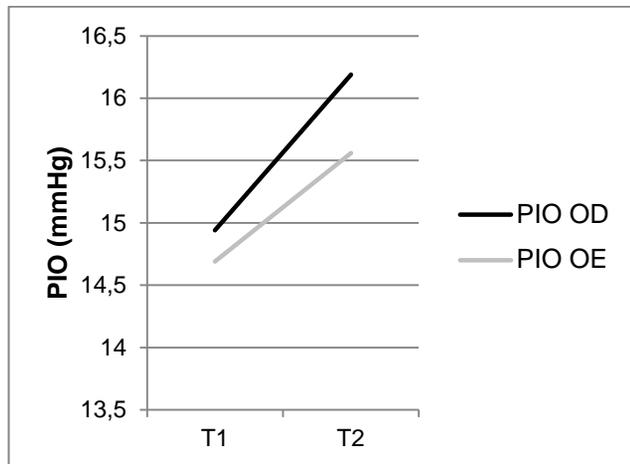
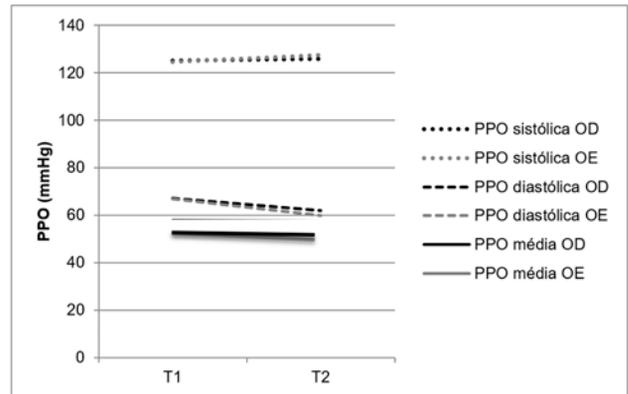


Gráfico 2 – Valores médios da pressão de perfusão ocular (PPO) sistólica, PPO diastólica e PPO média em T1 e T2 no olho direito (OD) e olho esquerdo (OE).



DISCUSSÃO

O nosso estudo revelou que doentes de raça negra que realizam HD de alto fluxo não apresentaram alterações significativas na PIO, nas pressões arteriais (PAS, PAD e PAM) e na PPO (PPO sistólica, diastólica e média) após uma sessão de HD. No entanto, verificaram-se valores de PPO associados a maior prevalência de GAA em mais de metade dos doentes estudados. Apenas se constatou uma diferença estatisticamente significativa no peso corporal após a realização de uma sessão de HD de alto fluxo.

Os efeitos da HD sobre a PIO têm sido extensamente estudados, encontrando-se descritos resultados contraditórios. Trabalhos prévios sobre o tema atribuíram um aumento da PIO à redução da osmolaridade do plasma com a HD, criando-se um gradiente osmótico entre o plasma e os tecidos oculares, que poderá promover a entrada de água para o corpo ciliar, resultando no aumento da produção de humor aquoso.⁹ Posteriormente, outros estudos verificaram existir diminuição da PIO com a HD, postulando que a utilização de novas técnicas de HD, com taxas de filtração mais reduzidas, impedia o desenvolvimento de um gradiente osmolar tão marcado. Por outro lado, afirmavam que a HD de alto fluxo criaria um gradiente osmótico no sentido de osmolalidade intravascular mais elevada, facilitando a saída de água dos tecidos oculares, com conseqüente diminuição da PIO.^{3,10} No entanto, no nosso estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas da PIO com a HD, o que vai ao encontro das conclusões de vários trabalhos de investigação que obtiveram resultados semelhantes.¹¹⁻¹³

Apesar da variabilidade de resultados obtidos em diferentes estudos, é consensual a necessidade de uma maior vigilância dos doentes com antecedentes de glaucoma, dado apresentarem maior probabilidade de elevação da PIO com a HD.¹¹

A manutenção de uma PPO adequada depende de um complexo processo de regulação, que equilibra a pressão arterial e a PIO, de forma a garantir a normal irrigação dos tecidos oculares.⁶ PPO baixas foram consistentemente associadas a GAA em vários estudos epidemiológicos, calculando-se um aumento de 2 a 4 vezes na prevalência de GAA para PPO diastólicas inferiores a 50-55 mmHg.^{8,14-16} Verificou-se que, em algum momento do nosso estudo (T1 ou T2), 9 doentes (52,9%) apresentaram valores de PPO associados a maior prevalência de GAA. Seria importante desenvolver futuramente estudos estruturais e funcionais para avaliação do nervo ótico dos doentes que apresentaram valores de PPO de risco.

A hipotensão arterial representa uma complicação frequente da HD, podendo encontrar-se associada a vários fatores, incluindo a desregulação da resposta fisiológica à diminuição da volémia, a qual geralmente envolve a ativação do sistema nervoso simpático.⁴ No presente estudo, verificou-se existir uma diferença estatisticamente significativa entre o peso corporal antes e depois da HD ($p < 0,001$), traduzindo a efetiva redução da volémia provocada pela HD. Curiosamente registou-se uma subida do valor médio de PA após a HD, ainda que sem significância estatística. Embora o aumento da PAS com a HD seja uma complicação estimada em cerca de 15% dos doentes, a sua etiologia não se encontra completamente esclarecida, admitindo-se que seja multifatorial, incluindo sobrecarga volumétrica subclínica, hiperatividade simpática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e disfunção das células endoteliais.¹⁷ Não se encontra solidamente estabelecida uma relação direta entre pressão arterial e risco de glaucoma, sendo esta associação sugerida por alguns estudos observacionais.^{6,18} Dado a pressão arterial ser um dos determinantes da PPO, esta relação poderá verificar-se caso os mecanismos autorreguladores da PPO estejam comprometidos, o que se pensa acontecer em doentes com glaucoma.⁷

Como mais-valia deste estudo, realça-se o facto de se tratar de uma amostra exclusivamente constituída por doentes de raça negra, pelo que os resultados serão representativos de uma única população, com particular risco de desenvolvimento de glaucoma. Do que pudemos

apurar na literatura, trata-se do único estudo publicado sobre os efeitos da HD na PIO e na PPO numa população exclusivamente de raça negra. Consideramos que o facto de se tratar de um estudo prospetivo, com medições de PIO realizadas pelo mesmo operador experiente, utilizando um tonómetro portátil com bons registos de reprodutibilidade constitui também uma mais-valia.¹⁹

Como limitações do nosso estudo, consideramos que tendo as medições de PIO e PPO sido realizadas numa única sessão de HD, se desconhece se estes valores seriam reproduzíveis durante outras sessões. Por outro lado, podemos considerar como limitação o facto de não ter sido realizada, por impossibilidade logística, medição de PIO e PPO durante a sessão de hemodiálise, uma avaliação cardiológica complementar dos doentes com valores de PPO associados a risco de glaucoma, assim como o facto de não ter sido realizada uma avaliação estrutural e funcional dos nervos óticos.

CONCLUSÕES

Os resultados do nosso estudo revelam não existir variação significativa da PIO e da PPO com a HD, o que vai ao encontro das conclusões de vários trabalhos de investigação previamente publicados. No entanto, verificou-se que uma proporção considerável de doentes do nosso estudo apresentou valores de PPO diastólica associados a maior risco de glaucoma, o que poderá justificar a necessidade de vigilância oftalmológica regular de doentes em programa regular de HD.

BIBLIOGRAFIA

1. ACSS Unidade Operacional de Financiamento e Contratualização. Relatório de acompanhamento de actividade - hemodiálise. 2010;
2. Jung JW, Yoon MH, Lee SW, Chin HS. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure: Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;
3. Samsudin A, Mimiwati Z, Soong T, Fauzi MSA, Zabri K. Effect of haemodialysis on intraocular pressure. *Eye (Lond)*. 2010;

4. Barbosa CP, Stefanini FR, Penha F, Goes MA, Draibe SA, Canziani ME, et al. Pressão intraocular e perfusão ocular durante hemodiálise. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;
5. Hu J, Bui K, Patel K, Kim H, Arruda J, Wilensky J, et al. Effect of Hemodialysis on Intraocular Pressure and Ocular Perfusion Pressure. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(12):1525–31.
6. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;
7. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What Is the Link Between Vascular Dysregulation and Glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2007;
8. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma. The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008;
9. Sitprija V, Holmes J, Ellis P. Changes in intraocular pressure during hemodialysis. *Invest Ophthalmol.* 1964;3(273-283).
10. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K. Effect of plasma colloid osmotic pressure on intraocular pressure during haemodialysis. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(7):751–3.
11. Levy J, Tovbin D, Lifshitz T, Zlotnik M, Tessler Z. Intraocular pressure during haemodialysis: a review. *Eye (Lond).* 2005;
12. Austin J, Klein, Mishell J, Contiguglia S, Levy J, Chan L, et al. Intraocular pressures during high-flux hemodialysis. *Ren Fail.* 1990;12(2):109–12.
13. Hojs R, Pahor D. Intraocular pressure in chronic renal failure patients treated with maintenance hemodialysis. *Ophthalmologica.* 1997;211(6):325–6.
14. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000;107(7):1287–93.
15. Hulsman C, Vingerling J, AHofman A, Witteman J, de Jong P. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(6):805–12.
16. Quigley H, West S, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(12):1819–26.
17. Inrig JK. Intradialytic Hypertension: A Less-Recognized Cardiovascular Complication of Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):580–9.
18. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2014 Sep;158(3):615-27
19. Schweier C, Hanson JVM, Funk J, Töteberg-Harms M. Repeatability of intraocular pressure measurements with Icare PRO rebound, Tono-Pen AVIA, and Goldmann tonometers in sitting and reclining positions. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1):44.

CONTACTO

Rita Couceiro
Hospital de Vila Franca de Xira
R. do Parque Res. dos Povos 1
2600-009 Vila Franca de Xira
E-mail: anaritacouceiro@gmail.com

Nenhum dos autores tem conflitos de interesse com este trabalho.
Não foi recebido qualquer apoio financeiro para este trabalho.