

Uso da ciclosporina no tratamento da psoríase

Use of cyclosporine in the treatment of psoriasis

Resumo

Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta 2% da população mundial, além de estar associada a morbidades como artropatia psoriática, doenças psicológicas, cardiovasculares e hepáticas. Mas, a ciclosporina é um inibidor de calcineurina com resposta rápida para o tratamento da psoríase.

Objetivos

Este trabalho tem por objetivo estudar a adesão de pacientes submetidos a respostas terapêuticas e aos efeitos adversos no uso de ciclosporina no tratamento da psoríase, além de entender seus mecanismos de ação, tratamentos adversos e contraindicações.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Por meio de uma revisão da literatura direcionada a adesão de pacientes no uso de ciclosporina no tratamento da psoríase, onde foi encontrado periódicos nas bases de dados do PubMed e Google Scholar, no período de 2015 até o ano de 2022.

Resultados

A adesão ao tratamento com ciclosporina diminui o risco de eventos adversos. Onde seu uso intermitente de curta duração é o regime de tratamento ideal para a maioria dos pacientes, além disso, a terapia de longo prazo contínua necessária para subgrupos menores com doença refratária.

Conclusões

Dado o exposto, a ciclosporina é um agente bastante eficaz no tratamento da psoríase, onde apresenta uma melhora rápida e sustentada da doença, além de fornecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects 2% of the world's population, in addition to being associated with several morbidities. Where, cyclosporine has a rapid response for the treatment of psoriasis. This work aims to study patients' adherence to therapeutic responses and adverse effects in the use of cyclosporine for the treatment of psoriasis. Through a literature review aimed at patient adherence to the use of cyclosporine in the treatment of psoriasis, where a review was found in the PubMed and Google Scholar databases, from 2004 to 2020. Adherence to treatment with cyclosporine decreases the risk of adverse events. Where its short-term intermittent use is the optimal treatment regimen for most patients, in addition, continuous-term therapy is required for the smaller subgroups with refractory disease. Given the above, cyclosporine is a very effective agent in the treatment of psoriasis, where it presents a rapid and sustained improvement of the disease in addition to providing a better quality of life for patients.

Autora/Orientador



**Karly Alejandra Veliz Michel
Brandão**

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Byron José Figueiredo Brandão

Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Psoríase. Ciclosporina. Tratamento.
Terapias Associadas. Contraindicações.

Keywords

*Psoriasis. Cyclosporine. Treatment.
Associated Therapies. Contraindications.*

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória imunomediada que afeta a pele e as articulações, por apresentar uma base genética, a psoríase desencadeia polimorfismo de expressão clínica e atinge seu portador ao longo da vida, além disso, a mesma está associada à artropatia psoriática, doenças psicológicas, cardiovasculares e hepáticas. A psoríase representa 2% de ocorrência mundial, acometendo homens e mulheres igualmente, onde na prática clínica é uma dermatose frequente. Cerca de 1 % da população brasileira tem psoríase apesar de não existir muitos estudos sobre sua prevalência ⁽¹⁻³⁾.

Alguns aspectos ambientais, geográficos, comportamentais e genéticos podem interferir na incidência da psoríase. Pode acometer pacientes em qualquer idade, mas a distribuição bimodal com picos aos 30-39 anos e 60-69 anos nos homens e 10 anos antes nas mulheres, porém para casos familiares pode ocorrer até antes dos 15 anos de idade, onde estão associados a diferentes antígenos de histocompatibilidade ⁽²⁻⁵⁾.

A Organização Mundial da Saúde reconheceu em 2014 a psoríase como sendo uma doença grave não transmissível, onde levou em consideração o incorreto diagnóstico promovido pela classe médica ao longo do tempo, bem como a angústia relacionada aos pacientes devido ao tratamento inadequado e estigmatização dessa doença ^(3,6,7).

A apresentação clínica mais comum é a psoríase vulgar, que está associada a um alto grau de morbidade e impacto na qualidade de vida afetando cerca de 85% a 90% dos casos. Diante disso, é necessário fazer um tratamento diversificado e individualizado, onde a localização das lesões precisa ser levada em consideração, bem como o impacto na qualidade de vida e a coexistência de artrite psoriática para o paciente ^(2,8).

A manifestação da psoríase se dá por meio das placas, flexural, gutata, pustulosa ou eritematoescamosas, que são bem delimitadas e pruriginosas, afetando as áreas de traumas constantes na pele como: cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra. O tamanho e o número das placas são variáveis, podendo ocorrer acometimento de toda a pele, onde na maioria dos casos são

identificadas alterações ungueais, especialmente, onicólise e depressões cupuliformes (3,9-11).

Existem diferentes tipos de psoríase, dentre elas temos a forma mais comum que é a psoríase em placas, apresentando placas rosa-salmão bem demarcadas com escamas branco-prateadas, tipicamente de distribuição simétrica e acometendo os cotovelos e joelhos, tronco e couro cabeludo, além disso, o sinal de Auspitz pode ser encontrado como pontos de sangramento onde as escamas foram removidas. Na psoríase flexural são apresentadas sem muita descamação e podem afetar as axilas, áreas submamárias e genitais. Já a psoríase gutata pode causar uma erupção simétrica aguda de pápulas/placas semelhantes a gotas envolvendo principalmente o tronco e os membros, podendo os pacientes desenvolver mais tarde psoríase em placas. Nos casos raros de doença grave não controlada, uma erupção eritematosa disseminada é causada pela psoríase com risco de vida devido a complicações potenciais, incluindo hipotermia, risco de infecção, lesão renal aguda e insuficiência cardíaca de alto débito (3,12,13).

O exame histopatológico da psoríase é baseado na história, quadro clínico e também nos quadros menos típicos, onde na psoríase em placas, o diagnóstico é clínico, dada à distribuição típica das placas e à obtenção do sinal do orvalho sangrante pela curetagem metódica de Brocq, visto que o sinal contribui também para o diagnóstico da psoríase em gotas, sendo que o exame do couro cabeludo e das unhas também auxilia o processo. Além disso, o diagnóstico da artrite psoriásica pode ser difícil, pois necessita de estudo radiológico e da interação com os reumatologistas ⁽⁹⁾.

No início da década de 70, as propriedades imunossupressoras da ciclosporina foram demonstradas e logo utilizadas como medicação imunossupressora nos transplantes de órgãos, porém atualmente a mesma é usada para controlar doenças inflamatórias, em vários órgãos, como pele, articulações e trato gastrointestinal ^(1,14,15).

A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico lipofílico que é isolado do fungo *Beauveria nivea*, sendo um inibidor de calcineurina disponível para uso oral ou endovenoso. No tratamento da psoríase sua resposta é rápida onde pode ter respostas nefrotóxica e aumentar os níveis pressóricos, além de estar associada a efeitos

colaterais como distúrbios hidroeletrólíticos, hiperlipidemia, entre outros. Devido a baixa absorção metabolismo hepático sua biodisponibilidade na forma oral é limitada. Vale destacar que a ciclosporina atua inibindo a fase inicial de ativação das células T CD4+, levando a um bloqueio da síntese de interleucina 2 pelo complexo ciclofilina-ciclosporina, fazendo com que seja evitado a proliferação de células T que é fundamental para a patogênese da psoríase ^(2,14,16,17).

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura sobre o uso de uso de ciclosporina no tratamento da psoríase, onde foi encontrado um total de 20 artigos nas bases de dados PubMed e Google Scholar, no período de 2015 até o ano de 2022, do total selecionado 8 estavam na base de dados PubMed, 12 na base de dados Google Scholar, dos quais não foram encontrados com repetição nas mesmas bases pesquisadas. Os descritores utilizados de forma isolada ou combinada com as seguintes palavras-chave: “Psoríase”, “Ciclosporina”, “Tratamento”, “Terapias Associadas” e “Contraindicações”, onde foram pesquisados artigos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso encontrados em qualquer língua e que tivessem maior semelhança e relevância com o assunto trabalhado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Romiti, Carvalho e Duarte, a prevalência da psoríase no Brasil em 1,31% – 1,15% (95% IC 0,90% a 1,43%) em mulheres e 1,47% (95% IC 1,11% a 1,82%) em homens ($p=0,22$), onde foi identificado um aumento dessa prevalência ($p< 0,01$) quanto à faixa etária, cerca de 0,58% (95% IC 0,31% a 0,84%) foi de pacientes com idade abaixo dos 30 anos, de 1,39% (95% IC 1,10% a 1,74%) entre 30 e 60 anos, já entre os maiores de 60 anos foi de 2,29% (95% IC 1,71% a 2,84%). A prevalência da doença ($p=0,02$) é diferente nas regiões do país com maiores indicadores nas regiões Sul e Sudeste, em contraste com Centro-Oeste, Norte e Nordeste ⁽¹⁸⁾.

Segundo Fernandes, Torres e Selores, foi feito um estudo de coorte observacional prospectivo de 32 semanas realizado com 21 pacientes com diagnóstico de psoríase em placas apresentando pontuação PASI acima de 12, em que foi comparado 2 regimes diferentes de ciclosporina A para a terapia de manutenção da psoríase. Na avaliação inicial foi feito exame físico completo, medição da pressão arterial e estudos laboratoriais. Durante a terapia, os pacientes foram monitorados em 6, 12, 22 e 32 semanas. Os resultados mostraram a eficácia da terapia com ciclosporina A de fim de semana pode ser explicada por seu efeito rápido nas células inflamatórias e endoteliais, evidenciado pela diminuição dos linfócitos T cutâneos em 3 dias. Como na psoríase o tempo de recuperação inflamatória é muito lento em comparação com outras dermatoses, foi interrompido o tratamento por 3 a 5 dias. Além disso, a lipossolubilidade da ciclosporina A permitiu seu armazenamento no tecido adiposo e proporcionou maior biodisponibilidade. Enfim, os dois regimes de tratamento apresentaram resultados comparáveis, apesar do número limitado de pacientes, foi verificado que a terapia de manutenção de fim de semana com ciclosporina A para psoríase uma opção ótima opção ⁽¹⁹⁾.

De acordo com um estudo apresentado por Forsythe e Paterson, a ciclosporina é um polipeptídeo cíclico lipofílico com poderosas propriedades imunossupressoras e imunomoduladoras, além disso, é um inibidor da calcineurina cujo principal modo de ação é inibir a ativação das células T, onde a mesma é absorvida no intestino delgado e é metabolizada no intestino e no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450 ⁽¹⁴⁾.

Para Raharja, Mahil e Barker, a psoríase é uma doença de pele clinicamente heterogênea ao longo da vida que se apresenta em múltiplas formas. Onde formam placas eritematosas, descamativas, distribuídas simetricamente e bem demarcadas, além de afetar as superfícies extensoras, como cotovelos e joelhos como é mostrado na (figura 1) ⁽³⁾.

Figura 1 – Psoríase crônica em placas sobre as partes superiores e inferiores do corpo.



Fonte: Raharja et al. ⁽³⁾.

A psoríase em locais de difícil tratamento como couro cabeludo, face, unhas, genitália, palmas das mãos e palmas dos pés precisam de maior atenção pois apresentam maior impacto na função e resposta relativamente pobre ao tratamento como é mostrada na (figura 2) ⁽³⁾.

Figura 2 – Psoríase nas palmas das mãos.



Fonte: Raharja et al. ⁽³⁾.

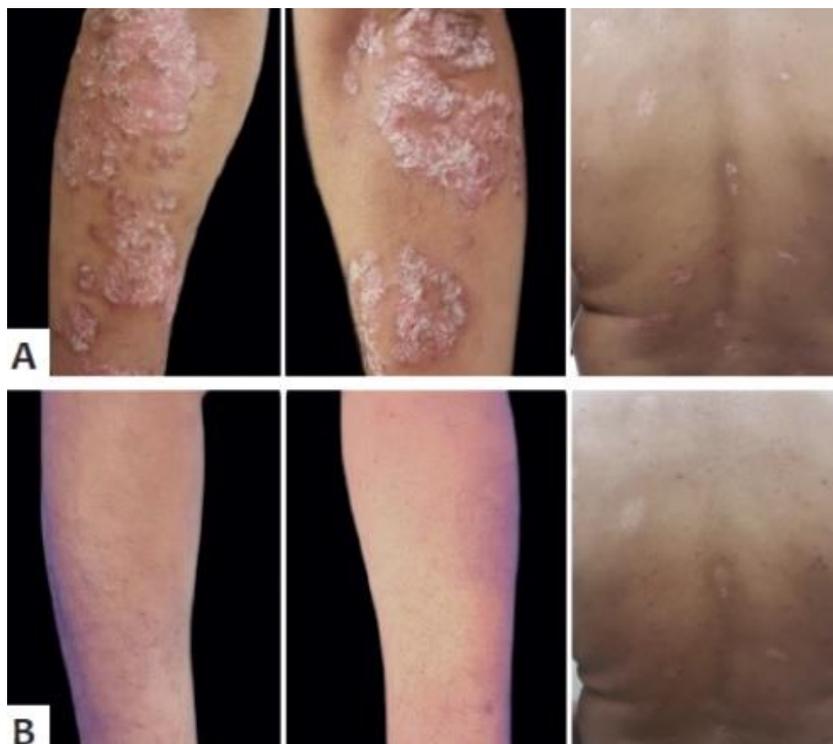
Os tratamentos da psoríase incluem agentes tópicos que são análogos da vitamina D e corticosteroides, fototerapia com radiação ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) e radiação psoraleno e ultravioleta A (PUVA), onde o sistêmico padrão metotrexato, ciclosporina e acitretina, bem como o biológico como o fator de

necrose tumoral (TNF) e inibidores de interleucina (IL)-17 e IL-23) ou como os inibidores de moléculas pequenas como o fumarato de dimetil e apremilast também são bastante conhecidos. Tais avanços a respeito da fisiopatologia da doença levaram ao desenvolvimento de tratamentos altamente eficazes e direcionados ⁽³⁾.

Para Feltes et al., que comparou um grupo de 162 pacientes tratados com ciclosporina em um esquema de 5 mg/kg/dia a cada 2 dias por semana, com 81 pacientes no placebo grupo, após indução com ciclosporina em regime contínuo por 8-16 semanas, até alcançar melhora do PASI de 75%. Os resultados mostraram que um prolongamento significativo ($p = 0,023$) do tempo de recaída da ciclosporina em comparação ao placebo, e uma taxa de sucesso de 69,9 vs. 46,3% ($p = 0,011$) no grupo com psoríase com PASI. Já nos pacientes com PASI < 12, a terapia de manutenção não foi superior ao placebo, pois permaneceram livres de doença em 6 meses com indução isolada com terapia contínua, porém para os casos de psoríase grave verificou-se que este regime não é suficiente para manutenção. Diante disso, foi percebido que o regime de fim de semana de ciclosporina pode ser útil para a terapia de manutenção da psoríase em pacientes com PASI basal 12 a 19 apresentando eficácia adequada e maior facilidade de administração. Além disso, o perfil de segurança foi mais favorável, mas ainda é necessário estudos com períodos mais longos para demonstrá-lo ⁽²⁰⁾.

Segundo um estudo realizado por Okita et al., sobre medicações sistêmicas orais de ciclosporina no tratamento de psoríase, que apresentavam biodisponibilidade limitada devido à absorção incompleta gastrointestinal e metabolização de primeira passagem hepática, além de apresentarem efeitos adversos. A aplicação de ciclosporina por meio da Microinfusão de Medicamentos pela pele (MMP[®]) para tratamento de psoríase vulgar mostrou resposta terapêutica com redução significativa de lesões, sem indução de efeitos colaterais. Um paciente do sexo masculino com 38 anos de idade que apresentava psoríase vulgar com lesões nos membros superiores e tronco há nove anos, foi submetido a tal tratamento como é mostrado na (figura 3) onde foi realizado o pré-tratamento nos braços direito e esquerdo e também o dorso (A), além dos resultados após quatro aplicações do medicamento usando MMP[®] (B) ⁽²⁾.

Figura 3 – Antes da aplicação de ciclosporina com MMP® (A), e após o tratamento com quatro aplicações (B).



Fonte: Okita et al. ⁽²⁾.

O paciente recebeu quatro aplicações com intervalo de duas semanas da MMP® com ciclosporina em concentração de 12,5mg/ml nas lesões do antebraço direito. A ciclosporina sérica oito horas após a intervenção não foi detectável, e os exames laboratoriais e níveis pressóricos foram mantidos dentro da normalidade. Além de não haver queixas a respeito dos efeitos adversos pelo paciente foi verificado a remissão de todas as lesões, tanto as tratadas no antebraço direito quanto as não tratadas no braço esquerdo e no dorso ⁽²⁾.

Segundo um estudo realizado por Sbidian et al., sobre uso da ciclosporina no tratamento da psoríase, verificou-se que a mesma reduziu a gravidade das lesões no tempo de um a três meses, porém é necessário que o tratamento continue por mais dois anos devido ao desenvolvimento de efeitos adversos, como níveis elevados de creatinina. Visto isso, uma dose de 5,0 mg/kg/dia de ciclosporina apresentou maior eficácia comparada a 2,5 mg/kg/dia de ciclosporina para indução da remissão da

psoríase, porém a creatinina elevada foi significativamente mais provável com 5,0 mg/kg/dia de ciclosporina do que com 2,5 mg/kg/dia de ciclosporina ⁽¹⁶⁾.

CONCLUSÕES

A ciclosporina é um medicamento que tem sido prescrito para os mais diversos problemas relacionados à psoríase. O mesmo apresenta uma melhora rápida e sustentada da doença além de fornecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Além disso, verificou-se por meio do exposto no presente trabalho que a adesão do tratamento com ciclosporina reduz os riscos de efeitos adversos, mesmo apresentando efeitos colaterais previsíveis. Além disso, a terapia intermitente de ciclosporina de curta duração apresentou-se como ideal na maioria dos pacientes através dos estudos publicados. Já a terapia contínua de longo prazo ainda é importante para alguns subgrupos de pacientes com doença refratária. Diante disso, os avanços para o melhor entendimento da psoríase bem como dos mecanismos de tratamento usando ciclosporina se tornam bastante relevantes para a melhoria contínua dos pacientes acometidos pela doença.

REFERÊNCIAS

1. Santamaria JR, Cestari TF. Ciclosporina na psoríase. Consenso brasileiro de psoríase 2009. Sociedade Brasileira de Dermatologia. [Internet]. 2009 [Citado 2022 jun. 07]. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340102276Capitulo10.pdf>
2. Okita AL, Arbache S, Roth DMP, Souza LG, Colferai MMT, Steiner D. Tratamento de psoríase vulgar pela microinfusão de medicamentos na pele (MMP®) usando ciclosporina e metotrexato. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. [Internet]. 2018 Mar [Citado 2022 jun. 07]; 10(1): 80-84. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/2655/265557816014/html/>
3. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: A brief overview. *Clin Med (Lond)*. [Internet]. 2021 Mar [Citado 2022 jun. 07]; 21(3):170. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8140694/>

4. Arruda L, Ypiranga S, Martins GA. Tratamento sistêmico da psoríase-Parte II: imunomoduladores biológicos. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2004 Ago [Citado 2022 jun. 09]; 79:393-408. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/tvTRTqLGLXQY5q4cVgZhtsy/?lang=pt>
5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology.* [Internet]. 2013 Fev [Citado 2022 jun. 09]; 133(2):377-85. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)36098-X/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)36098-X/fulltext)
6. WHO. Global report on psoriasis. World Health Organization. [Internet]. 2016 [Citado 2022 jun. 07]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *BMJ.* [Internet]. 2020 Mai [Citado 2022 jun. 10]; 369:m1590. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254147/>
8. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: a concise update. *Am J Clin Dermatol.* [Internet]. 2018 Jun [Citado 2022 jun. 12]; 19(3): 363-75. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5948118/>
9. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia. [Internet]. 2012 [Citado 2022 jun. 07]. Disponível em: http://www.ufrgs.br/textecc/traducao/dermatologia/files/outros/Consenso_Psoríase_2012.pdf
10. Ferreira ACF, Anjos FS, Yoshino PM, Hal LS, Pinto SC, Lima RB. Psoríase eritrodérmica: relato de caso e revisão bibliográfica. *Medicina (Ribeirão Preto).* [Internet]. 2014 Jun [Citado 2022 jun. 14]; 47(2):185-93. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84704/87414>
11. França MLO, Lena AV, Nakamura J, Bukoski LS, Braga LS. Caracterização da psoríase e seu tratamento: uma revisão narrativa. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia.* [Internet]. 2021 Nov [Citado 2022 jun. 15] 16(1), 1–13. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/2428>

12. Koch M, Baurecht H, Ried JS, Rodriguez E, Schlesinger S, Volks N, et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: Modest association but distinct genetic architectures. *J Invest Dermatol*. [Internet]. 2015 Mai [Citado 2022 jun. 16]; 135(5):1283-1293. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402117/>
13. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2017 Mar [Citado 2022 jun. 17]; 76(3): 377–390. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731650/>
14. Forsythe P, Paterson S. Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Veterinary Record*. [Internet]. 2014 Mar [Citado 2022 jun. 17]; 174(S2):13-21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995292/>
15. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian P D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *British Journal of Dermatology*. [Internet]. 2019 Jun [Citado 2022 jun. 21]; 180(6): 1312-38. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.17587>
16. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2022 Jan [Citado 2022 jun. 22]; (5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956468/>
17. Hong JR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatologic therapy*. [Internet]. 2019 Mai [Citado 2022 jun. 25]; 32(3): e12875. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dth.12875?casa_token=oDrb8LX8vKwAAAAA%3AfL1wfczn-fVEDMzclXNTCNJecK5esjkx33EjA7xvsq8ScSvVyjPbWR-NluORdnz-WXiadk0BQO-glls
18. Romiti R, Carvalho AV, Duarte GV. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [Internet]. 2021 Nov [Citado 2022 jun. 27]; 96(6):778-81. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/en-consenso-brasileiro-psoriase-2020-e-articulo-S2666275221002216>
19. Fernandes IC, Torres T, Selores M. Maintenance treatment of psoriasis with cyclosporine A: comparison between continuous and weekend therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [Internet]. 2013 Fev [Citado 2022 jun. 27];

68(2):341-2. Disponível em: <https://www.jaad.org/action/showPdf?pii=S0190-9622%2812%2900894-8>

- 20.** Feltes F, Macías del Toro E, Ramírez Bellver JL, Bernardez Guerra C. FR-Terapia de mantenimiento con ciclosporina en pauta de fin de semana para psoriasis moderada. *Actas dermo-sifiliogr.* [Internet]. 2015 Set [Citado 2022 jun. 28];583-4. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1578219015001754?token=850C985AAA414F1C88DAEFF1FE488118069713F5CECEC39FD77ABE91A718821745A64ED451D5D6532D526950C3A6E499&originRegion=us-east-1&originCreation=20220630180837>