

Amiloidose cardíaca um relato de caso
Cardiac amyloidosis a case report
Amiloidosis cardiaca un informe de caso

Recebido: 12/12/2019 | Revisado: 27/01/2020 | Aceito: 19/02/2020 | Publicado: 06/03/2020

Cleonilce Rodrigues de Souza Destro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-5165>

Universidade Federal Fluminense, Brasil

E-mail: cleoportugal198@gmail.com

Alan Valladão dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0289-2914>

Faculdade de Medicina de Petrópolis, Brasil

E-mail: alanvalladao@hotmail.com

Thiago Alfradique Rodrigues Rangel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-8732>

Hospital Central do Exército, Brasil

E-mail: thiagoalrangelglobo@gmail.com

Claudinei Destro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-6269>

Escola Superior de Comando de Bombeiro Militar, Brasil

E-mail: clndestro@gmail.com

Rose Mary Costa Rosa Andrade Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-2349>

Universidade Federal Fluminense, Brasil

E-mail: roserosauff@gmail.com

Eliane Ramos Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6381-3979>

Universidade Federal Fluminense, Brasil

E-mail: elianeramos.uff@gmail.com

Resumo

Os autores apresentam um caso de amiloidose com envolvimento cardíaco em uma mulher idosa, com antecedentes de hipertensão arterial, fibrilação atrial permanente e quadro de

insuficiência cardíaca aguda de etiologia desconhecida. A amiloidose constitui um grupo heterogêneo de doenças, de ocorrência rara, caracterizado pelo depósito extracelular da proteína amiloide. Existem vários tipos de proteínas identificadas. As mais comuns são a transtirretina (TTR) e a imunoglobulina de cadeia leve (AL), amiloidose AL, produzida em excesso por células imunológicas. O acúmulo amiloide pode ser encontrado em qualquer local do organismo; como a língua, coração, tecido adiposo, rim entre outros. Quando não é identificada doença subjacente (amiloidose secundária), usa-se o termo primária ou sistêmica. Nesta última, o envolvimento do coração, com infiltração do espaço extracelular por glicoproteínas, é muito frequente. Este trabalho tem como objetivo demonstrar a importância do diagnóstico diferencial das cardiomiopatias infiltrativas, na amiloidose com acometimento em outros sítios como língua e manifestações cardíacas da doença tendo como diagnóstico o ecocardiograma transtorácico e a biópsia de língua diagnosticada em uma paciente do Serviço de Cardiologia do Hospital Central do Exército –Rio de Janeiro –RJ.

Palavras-chave: Amiloidose; Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatia Restritiva; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

The authors presented a case of amyloidosis with cardiac involvement in an elderly woman, with a previous history of arterial hypertension, permanent atrial fibrillation and acute heart failure of unknown etiology. The authors presented a case of amyloidosis with cardiac involvement in an elderly woman, with a previous history of arterial hypertension, permanent atrial fibrillation and acute heart failure of unknown etiology. Amyloidosis is a rare and heterogeneous group of diseases, characterized by the extracellular deposit of amyloid protein. There are several types of proteins identified. The most common are transterritin (TTR) and light chain immunoglobulin (AL), amyloidosis AL, produced in excess by immune cells. Amyloid accumulation can be found anywhere in the body; such as the tongue, heart, adipose tissue, kidney among others. When no underlying disease (secondary amyloidosis) is identified, the term primary or systemic is used. In the latter, the involvement of the heart, with infiltration of the extracellular space by glycoproteins, is very frequent. This work aims to demonstrate the importance of the differential diagnosis of infiltrative cardiomyopathies, in amyloidosis with involvement in other sites such as tongue and cardiac manifestations of the disease, with the diagnosis of transthoracic echocardiography and tongue biopsy diagnosed in a patient at the Cardiology Service of the Army's Central Hospital- Rio de Janeiro – RJ.

Keywords: Amyloidosis; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Cardiomyopathy, Restrictive; Heart Failure.

Resumen

Los autores presentan un caso de amiloidosis con afectación cardíaca en una mujer anciana, con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular permanente e insuficiencia cardíaca aguda de etiología desconocida. La amiloidosis es un grupo raro y heterogéneo de enfermedades, caracterizado por el depósito extracelular de proteína amiloide. Hay varios tipos de proteínas identificadas. Las más comunes son la transterritina (TTR) e la inmunoglobulina de cadena ligera (AL), amiloidosis AL, producida en exceso por las células inmunes. La acumulación de amiloide se puede encontrar en cualquier parte del cuerpo; como la lengua, corazón, tejido adiposo, riñón entre otros. Cuando no se identifica una enfermedad subyacente (amiloidosis secundaria), se utiliza el término primario o sistémico. En este último, la participación del corazón, con infiltración del espacio extracelular por las glucoproteínas, es muy frecuente. El objetivo de este trabajo es demostrar la importancia del diagnóstico diferencial de las cardiomiopatías infiltrativas, en la amiloidosis con afectación en otros sitios como la lengua y las manifestaciones cardíacas de la enfermedad, con el diagnóstico de ecocardiografía transtorácica y biopsia de la lengua diagnosticada en un paciente del Servicio de Cardiología del Hospital Central del Ejército - Río de Janeiro – RJ.

Palabras clave: Amiloidosis; Cardiomiopatía Hipertrófica; Cardiomiopatía Restrictiva; Insuficiencia Cardíaca.

1. Introdução

Relato de Caso Clínico

Mulher de 88 anos, negra, natural de Minas Gerais, residente na cidade do Rio de Janeiro. Deu entrada na emergência referindo dispneia progressiva aos esforços, associada a diarreia e insônia.

Relatava queda da própria altura há aproximadamente dois meses, sendo avaliada pelo Serviço de Neurologia e indicado tratamento conservador. Como comorbidades prévias apresentava Hipertensão Arterial Sistêmica e Fibrilação Atrial permanente. Não possuía história familiar com informações dignas de nota.

Ao exame físico, lúcida e orientada no tempo e no espaço, dispneica, acianótica, anictérica, com dificuldade de articulação das palavras devido a macroglossia, sem alterações neurológicas importantes. À inspeção do aparelho cardiovascular, apresentava ritmo cardíaco irregular, com bulhas normofonéticas, frequência cardíaca de 94 batimentos por minuto e pressão arterial de 120x80 mmHg. À ausculta respiratória, notava-se murmúrio vesicular reduzido em terço inferior em ambos os pulmões, com estertores creptantes bibasais. O abdome apresentava-se globoso, indolor, com ruídos hidroaéreos presentes, hipertimpânico sendo interrogada visceromegalia. À inspeção de membros inferiores, notava-se a presença de edema bilateral perimaleolar e pré-tibial (+++/4+), sem empastamento de panturrilhas.

A paciente foi diagnosticada com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, com provável relação ao uso irregular da medicação, ingesta de sal e aumento da ingesta hídrica, sendo submetida à internação hospitalar, para realização de exames complementares e investigação do quadro.

O eletrocardiograma apresentava ritmo de fibrilação atrial com bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) e sugeria hipertrofia ventricular esquerda (HVE). A Radiografia de Tórax realizada no ato da internação evidenciava derrame pleural em terço inferior de hemitórax direito. O Ecocardiograma apresentava aumento biatrial, Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) concêntrica importante (septo interventricular de 19mm e parede posterior de 18mm), hipertrofia ventricular direita (HVD) (8mm), diâmetros cavitários de VE dentro dos limites da normalidade, disfunção sistólica de VE leve com hipocinesia difusa, análise da função diastólica de VE prejudicada, Insuficiência mitral (IM) leve, Insuficiência tricúspide (IT) leve, Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) estimada de 43mmHg, Veia cava inferior (VCI) distendida, derrame pericárdico leve, sendo sugestivo de cardiomiopatia restritiva. Foi realizada biópsia da língua que, através da coloração especial com vermelho do congo, apresentou depósitos de material amilóide.

Desta forma, houve otimização do tratamento para a compensação da insuficiência cardíaca congestiva, com o uso dos seguintes medicamentos: Furosemida 40 mg Intravenoso a cada 12 horas, Espironolactona, 25 mg via oral a cada 24 horas, Carvedilol 3,125 mg a cada 12 horas. e Valsartana 80 mg via oral a cada 12 horas, além de medidas de suporte clínico.

Após 48 horas do início do tratamento, foi suspenso o Carvedilol devido a hipotensão. A paciente obteve melhora significativa do quadro clínico e alta hospitalar.

2. Discussão

A amiloidose é uma das principais causas de cardiomiopatia infiltrativa. As primeiras descrições datam do ano de 1854, feitas por Rudolph Virchow, que identificou e a nomeou pela semelhança com amido (Alambert et al., 2007; Fernandes et al., 2016; Mendes, Evora, Mendes, Haddad, & Carvalho, 1998; Xavier, Bussoloti, I. Filho, & Müller, H. 2004)□.

É causada pela deposição localizada ou sistêmica de proteínas com estrutura terciária instável, que se agregam e formam as fibrilas amiloidóticas. São insolúveis e notavelmente resistentes à proteólise, sendo capazes de se depositarem e infiltrarem-se no coração, rins, fígado, trato gastrointestinal, pulmões e partes moles levando à disfunção do órgão ou do tecido afetado.

A Amiloidose Cardíaca (AC), apesar de ser uma causa importante de insuficiência cardíaca, é pouco diagnosticada. São conhecidos mais de 25 tipos de proteínas amiloides. No entanto, os cinco que frequentemente infiltram o coração são: imunoglobulina de cadeia leve (AL), imunoglobulina de cadeia pesada, Transtirretina (TTR), amiloide sérica A e apolipoproteína AI, sendo as mais prevalentes a transtirretina (TTR) e a imunoglobulina de cadeia leve (AL). (Mesquita, Jorge, Souza Junior, & Andrade, 2017, pp. 71-80)

A TTR é o tipo mais prevalente na prática clínica. Esta proteína é tipicamente encontrada em tetrâmeros solúveis em sua forma nativa e funciona como um transportador de tiroxina e proteína de ligação ao retinol. É sintetizada e secretada pelo fígado e plexo coroide. Com maior reconhecimento por ferramentas de diagnóstico não invasivo por imagem, o seu envolvimento cardíaco se dá entre a sexta e sétima décadas de vida (Jorge, A. J. L., Ávila, D. X., Vilar, E. G. ;Ribeiro, M L., Bruno, K. E. H., & Pires, A. C., 2018, pp. 457-460).

A forma AL é causada pela deposição de cadeias leves de imunoglobulina segregadas da proliferação monoclonal de células plasmáticas. É considerada menos frequente do que a TTR, porém apresenta diagnóstico mais precoce, ocorrendo predominantemente no sexo feminino com média de idade de 65 anos. Ao Ecocardiograma encontra-se menor massa ventricular esquerda e o Eletrocardiograma apresenta-se com menor voltagem do que aqueles com a TTR. (Mesquita, E. T., Jorge, A. J. L., Souza, C. V., Jr, & Andrade, T. R., 2017, pp.71-80).

O comprometimento cardíaco na amiloidose é classicamente descrito como uma Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada ou Insuficiência Cardíaca com padrão restritivo como apresentado no caso em questão.

Além do envolvimento do sistema de condução, com baixa voltagem ao eletrocardiograma (ECG), aumentando a suspeita clínica, pode-se encontrar infiltrados amiloides em tecidos valvares, artérias coronarianas, grandes vasos e nervos autônomos ou periféricos, causando uma grande quantidade de manifestações clínicas. (Murtagh, B., Hammill, S. C., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Tajik, A. J., & Grogan, M., 2005, pp. 535-537)(Mesquita, E. T., Jorge, A. J. L., Souza, C. V., Jr, & Andrade, T. R., 2017, pp.71-80).

O diagnóstico é habitualmente tardio, uma vez que se trata de uma patologia cujas manifestações clínicas são pouco específicas, sendo frequentemente ignoradas ou confundidas com outras patologias.

É muito difícil, na prática, o estabelecimento de um padrão de apresentação clínica para a amiloidose.

O clínico deve suspeitar de amiloidose cardíaca na vigência de insuficiência cardíaca sem causa conhecida e de difícil controle medicamentoso.

Em nosso caso, as manifestações de doença restritiva tais quais edema, dispneia, síncope aliadas à baixa voltagem do complexo QRS no ECG, um ecocardiograma que mostrava a associação de acentuada hipertrofia de câmara ventricular direita com restrição do enchimento diastólico e macroglossia foram fundamentais para reforçar a suspeita clínica.

Uma das primeiras manifestações da amiloidose pode ser somente o aumento do volume da língua, cuja coloração pode ser pálida e ocasionalmente avermelhada. Entretanto, o diagnóstico de amiloidose não deve ser o primeiro a ser aventado em um caso de macroglossia (Xavier, S. D., Bussoloti I. Filho, & Müller, H., 2004). Outras doenças, como tumor maligno da língua, doença vascular ou de etiologia sistêmica, como hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico, devem ser sempre investigadas (Xavier, S. D., Bussoloti I. Filho, & Müller, H., 2004). A macroglossia encontra-se presente entre 12 a 20% dos pacientes com amiloidose sistêmica primária. Dessa forma, considera-se a amiloidose a primeira causa de macroglossia em adultos (Alambert, C. O., Sarpi, M. O., Dedivitis, R. A., Alambert, P. A., Sementilli, Â., & Arantes, L. P., 2007).

3. Metodologia

Para estabelecer diagnóstico definitivo foi feita biópsia da língua, através de pequenas incisões em suas partes laterais e retirados cinco fragmentos. O procedimento foi realizado pela equipe de Odontologia hospitalar, e corados com vermelho do congo. Apresentou coloração esverdeada (“maçã-verde”) ao microscópio com luz polarizada representando alta especificidade para o diagnóstico de depósito de substância amiloide (Gertz, M. A. (2011, pp. 180-186).

O tratamento objetivou o controle da doença subjacente e o alívio dos sintomas, sendo feito por uma equipe multidisciplinar.

Para a insuficiência cardíaca utilizamos diuréticos de forma cautelosa para prevenir a diminuição da pré-carga, o que, em pacientes com padrão restritivo, pode levar a acentuada diminuição das pressões de enchimento ventricular e hipotensão severa. Não foram usados vasodilatadores e feita a suspensão do beta bloqueador devido a má tolerabilidade por hipotensão (Pollak & Falk, 1993, pp. 618-620).

Não utilizamos digitálicos, pois as fibrilas de amiloide ligam-se às moléculas de digoxina o que potencializa o risco de intoxicação digitálica (Rubinow, Skinner, & Cohen, 1981, pp.1285-1288)

Apesar da fibrilação atrial permanente, foi decidido pela não anticoagulação devido ao alto risco hemorrágico e a idade avançada.

Em relação ao distúrbio de condução (BCRE), não foi indicado marcapasso definitivo. A paciente apresentava frequência cardíaca com boa resposta ventricular.

O transplante cardíaco pode ser uma opção para o tratamento da amiloidose mas não foi indicado pela complexidade do procedimento e idade avançada da paciente (Nohria, A. (2012, pp. 1253-1256).

Apesar de as principais causas de morte cardíaca ser a insuficiência cardíaca e a morte súbita por assistolia ou atividade elétrica sem pulso, o cardiodesfibrilhador implantável não foi indicado pela sua pouca eficácia. (Kristen et al., 2008, pp. 235-240).

Na amiloidose AL, a sobrevida média dos pacientes sem envolvimento cardíaco não tratados, é de 10- 14 meses e apenas 5% tem sobrevida em torno de dez anos, sendo a extensão do comprometimento cardíaco o principal determinante do prognóstico (Falk, 2011; Gertz, 2011; Hassan, Al-Sergani, Mourad, & Tabbaa, 2005)

Em cerca de 50% dos pacientes, a causa da morte é cardíaca, por arritmias ou insuficiência cardíaca, com sobrevida média de mais ou menos seis meses após o início dos sintomas de insuficiência cardíaca (Falk, 2011, pp. 1079-1085; .Hassan et al., 2005, pp. 178-184)

Há comprovadas diferenças em relação à mortalidade e morbidade entre doentes com amiloidose AL, ATTR e Senil (AAS). Verifica-se um curso muito mais agressivo nos doentes com amiloidose AL (Gertz, 2011, pp. 181-186; Rapezzi et al., 2009, pp. 1203-1212)

Na amiloidose TTR como na AS, o prognóstico é muito mais favorável, independentemente do grau de envolvimento cardíaco (Dubrey, Cha, Skinner, LaValley, & Falk, 1997; Ng, Connors, Davidoff, Skinner, & Falk, 2005).

Em nosso caso particular, o diagnóstico foi realizado numa fase muito avançada da doença. Não foi possível identificar as proteínas envolvidas.

Destacamos a eficácia de um procedimento minimamente invasivo como a biopsia da língua aliado à clínica como condição para o diagnóstico definitivo.

4. Conclusão

A amiloidose cardíaca é uma doença potencialmente grave, de difícil diagnóstico pela sua apresentação clínica inespecífica e de prognóstico reservado.

Apesar de rara, deve ser considerada como diagnóstico diferencial das cardiomiopatias restritivas.

A biópsia de língua se mostrou um procedimento minimamente invasivo e de alta contribuição para o diagnóstico.

O tratamento objetivou a redução das complicações, estabilização da doença, alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida da paciente.

Referências

Alambert, C. O., Sarpi, M. O., Dedivitis, R. A., Alambert, P. A., Sementilli, Â., & Arantes, L. P. (2007). Macroglossia como primeira manifestação clínica da amiloidose primária. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47(1), 76-79. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000100016>

Dubrey, S. W., Cha, K., Skinner, M., LaValley, M., & Falk, R. H. (1997). Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart (British Cardiac Society)*, 78(1), 74–82. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1136/hrt.78.1.74>

Falk, R. H. (2011). Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation*, 124(9), 1079–1085. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010447>

Fernandes, A., Caetano, F., Almeida, I., Paiva, L., Gomes, P., Mota, P., & Leitão Marques, A. (2016). Amiloidose cardíaca – abordagem diagnóstica, a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 35(5), 305.e1-305.e7. Recuperado em 08 dezembro, 2019, de <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.01.004>

Gertz, M. A. (2011). Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 86(2), 180–186. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1002/ajh.21934>

Hassan, W., Al-Sergani, H., Mourad, W., & Tabbaa, R. (2005). Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Texas Heart Institute Journal*, 32(2), 178–184.

Jorge, A. J. L., Ávila, D. X., Vilar, E. G., Ribeiro, M. L., Bruno, K. E. H., & Pires, A. C. (2018). Cardiac Amyloidosis with Heart Failure and Middle Range Ejection Fraction. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 31(4), 457-460. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180039>

Kristen, A. V., Dengler, T. J., Hegenbart, U., Schonland, S. O., Goldschmidt, H., Sack, F. U., Bauer, A. (2008). Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 5(2), 235–240. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.10.016>

Mendes, R. G. G., Evora, P. R. B., Mendes, J. A. M., Haddad, J., & Carvalho, S. (1998). Comprometimento cardíaco na amiloidose sistêmica. Diagnóstico in vivo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Vol. 70, pp. 119–123. Recuperado em 08 dezembro, 2019, de <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998000200010>

Mesquita, E. T., Jorge, A. J. L., Souza, C. V., Jr, & Andrade, T. R. (2017). Amiloidose Cardíaca e seu Novo Fenótipo Clínico: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(1), 71-80. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de Epub June 29, 2017. <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20170079>

Murtagh, B., Hammill, S. C., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Tajik, A. J., & Grogan, M. (2005) Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement *The American Journal of Cardiology*, 95(4), 535–537. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2004.10.028>

Ng, B., Connors, L. H., Davidoff, R., Skinner, M., & Falk, R. H. (2005). Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Archives of Internal Medicine*, 165(12), 1425–1429. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1425>

Nohria, A. (2012). Should we avoid heart transplantation in cardiomyopathy due to radiotherapy/chemotherapy or amyloidosis? The devil is in the details. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(12), 1253-1256. . Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.10.014>

Pollak, A., & Falk, R. H. (1993). Left Ventricular Systolic Dysfunction Precipitated by Verapamil in Cardiac Amyloidosis. *Chest*, 104(2), 618–620. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1378/CHEST.104.2.618>

Quagliato, P. C., Neto, E. M. V. S., Assef, J. E., de Mattos Barretto, R. B., de Barros Correia, E., Neto, F. S., & Smanio, P. E. P. (2018). O Que Há de Novo na Amiloidose Cardíaca?. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.*;31(3):198-203, Recuperado em 12 fevereiro, 2020 de <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2018/portugues/Revista03/revista-abc-imagem-revisao-3103-amilodoise-portugues.pdf>

Rapezzi, C., Merlini, G., Quarta, C. C., Riva, L., Longhi, S., Leone, O., ... Perlini, S. (2009). Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*, 120(13), 1203–1212. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>

Rubinow, A., Skinner, M., & Cohen, A. S. (1981). Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*, 63(6), 1285–1288. Recuperado em 12 fevereiro, 2020, de <https://doi.org/10.1161/01.cir.63.6.1285>

Xavier, S. D., Bussoloti I. Filho, & Müller, H. (2004). Macroglossia decorrente de amiloidose sistêmica: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, Vol. 70, pp. 715–719. Recuperado em 08 dezembro, 2019 de <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992004000500023>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Cleonilce Rodrigues de Souza Destro – 20%

Alan Valladão dos Santos – 16%

Thiago Alfradique Rodrigues Rangel – 16%

Claudinei Destro – 16%

Rose Mary Costa Rosa Andrade Silva – 16%

Eliane Ramos Pereira – 16%