## ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

 Amanda Carvalho Pereira Leal¹

Evelyn Samways¹

Fernanda Natividade¹

Karolina Grzyb¹

Melina De Santi Pazzim[[1]](#footnote-1)

Profª. Adriana Contin[[2]](#footnote-2)

RESUMO: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo de origem desconhecida, progressivo e associado à morte do paciente em um tempo médio de 3 a 4 anos. Sua incidência estimada é de 1 a 2,5 indivíduos portadores para cada 100.000 habitantes/ano. A patologia pode ser hereditária dominante ou recessiva e/ou por estímulos ambientais, que possuem um caminho comum após certo período no organismo. A importância desse estudo está diretamente relacionada com a ocorrência da Esclerose Lateral Amiotrófica, que vem aumentando com o passar do tempo. Além disso, não há disseminação do conhecimento sobre a doença na população, sendo esse de grande importância por ser confundida com outras patologias que possuem um quadro clínico semelhante, e pela mesma ser letal e sem cura comprovada. Esta pesquisa tem como objetivo trabalhar os aspectos fisiopatológicos da ELA; demonstrar a sintomatologia da patologia; exemplificar os diagnósticos utilizados na detecção da esclerose; citar os dados epidemiológicos e ilustrar os avanços nas pesquisas para um tratamento eficiente. Este estudo caracteriza-se por uma pesquisa exploratória, realizada por meio de pesquisa literária em livros, artigos e sites referentes à temática apresentada, abrangendo o período de 1988 a 2011.

**Palavras-chave:** Esclerose lateral amiotrófica, neurônios motores, degeneração neurológica.

1. **INTRODUÇÃO**

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também chamada de doença de Lou Gehrig (jogador de beisebol americano, portador da doença), ou simplesmente doença do neurônio motor, é uma patologia causadora de desordem neurodegenerativa, paralítica progressiva e fatal. Resulta em fadiga e atrofia muscular secundária à degeneração de neurônios motores superiores e inferiores, levando à insuficiência respiratória e morte (MONTEIRO, 2008).

 Esclerose significa endurecimento e cicatrização; lateral refere-se ao endurecimento da porção lateral da medula espinhal; e amiotrófica é a fraqueza que resulta na atrofia do músculo. Ou seja, o volume real do tecido muscular diminui. Dessa forma, Esclerose Lateral Amiotrófica significa fraqueza muscular secundária por comprometimento dos neurônios motores (TUDO SOBRE ELA, 2011).

 Acredita-se que nos primeiros sintomas, mais de 80% dos neurônios motores já foram prejudicados. 90% dos casos são esporádicos, e o restante tem padrão familiar (genético), às vezes relacionado à mutação do gene SOD1. A sobrevida média dos pacientes com ELA é de 3 a 5 anos. Na perda da função pulmonar, a porcentagem de sobreviventes em 10 anos é de 8% a 16%, podendo chegar a 15 anos ou mais com a ajuda de suporte ventilatório (MITSUMOTO, 2009).

A importância desse estudo está diretamente relacionada com a ocorrência da Esclerose Lateral Amiotrófica, que vem aumentando com o passar do tempo. Além disso, não há disseminação do conhecimento sobre a doença na população, sendo esse de grande importância por ser confundida com outras patologias que possuem um quadro clínico semelhante, e pela mesma ser letal e sem cura comprovada.

Desta forma, a revisão literária vem com o intuito de tentar esclarecer os mecanismos que dão início a ELA, visto que desde sua descoberta não foi comprovada sua causa; demonstrar quais as séries de exames utilizados para o paciente possuir um acompanhamento adequado da patologia e avanço nas pesquisas para um tratamento eficiente, além de expor os mecanismos fisiopatológicos que tornam a doença letal.

**2. METODOLOGIA**

Este estudo caracteriza-se por uma pesquisa exploratória, que busca maiores informações sobre o assunto investigado, realizada por meio de pesquisa literária em livros, revistas, artigos e sites referentes à temática apresentada.

Os critérios de inclusão definidos para a busca dos conteúdos foram: publicações abrangendo o período de 1988 a 2011, artigos escritos em português, inglês e espanhol, e palavras-chave esclerose lateral amiotrófica, neurônios motores e degeneração neurológica. Foram consultados 5 livros, 5 artigos em revistas, 7 sites especializados no assunto.

**3. REVISÃO DE LITERATURA**

3.1 HISTÓRIA DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Apesar de ser uma patologia rara, a Esclerose Lateral Amiotrófica já é estudada desde o século passado. Sir Charles Bell, famoso anatomista e cirurgião britânico, em 1830, observou os primeiros indícios dessa doença, que causava paralisia progressiva dos membros e da língua nas pessoas (TUDO SOBRE ELA, 2011).

 Em 1848, François Aran, famoso clínico e autor de textos médicos, descreveu a fraqueza muscular progressiva de origem neurológica (TUDO SOBRE ELA, 2011).

 O primeiro caso reconhecido de ELA foi em 1853, o de Prosper Laconte, dono de um circo francês. Mas só em 1869 foram determinadas as características essenciais para o reconhecimento da Esclerose Lateral Amiotrófica, por dois médicos franceses, Joffroy e Jean-Martin Charcot. Este foi o primeiro a relacionar os sintomas da patologia com os neurônios motores (TUDO SOBRE ELA, 2011).

 Com o interesse de outros médicos e cientistas pela doença ainda desconhecida em vários aspectos, avançou-se as pesquisas. Assim em 1933, Brain a caracterizou como Doença do Neurônio Motor (DNM), similarmente a outras doenças degenerativas, mas distintas (TUDO SOBRE ELA, 2011).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

 Não há um estudo claro onde se compare a ELA em populações de etnias diferentes ou área geográfica fora da América do Norte e da Europa, entretanto acredita-se que a sua incidência mundial seja semelhante (PEREIRA, 2006).

 Presume-se que a prevalência no mundo seja de 3 a 8 casos por 100.000 habitantes, e tendo uma incidência de 2 casos por 100.000 habitantes/ano. Porém, estudos isolados mostram que existem variações (SCARPA, 1988).

 Nos Estados Unidos da América sabe-se que são diagnosticados 5.000 novos casos por ano, sendo que a metade dos pacientes vivem somente 3 anos após o diagnóstico, em torno de 20% vivem 5 anos e somente 10% vivem mais de dez anos (PEREIRA, 2006).

 Esta patologia acomete mais homens do que mulheres, embora estudos mais recentes mostrem que ambos os sexos estão sendo afetados de modo semelhante. O aumento de casos no sexo feminino deve-se provavelmente a exposição exacerbada a poluição ambiental ainda não identificada ou mudanças no estilo de vida, que as deixem expostas a potenciais tóxicos que antigamente fossem associados aos homens, como o fumo e a exposição ocupacional (SCARPA, 1988).

 A idade média da aparição inicial está em torno de 52 anos no Brasil, em comparação com a idade média de países da Europa que está entre 59 a 65 anos, sendo assim uma média relativamente baixa. Entretanto a mortalidade mundial de ELA ainda não está definida (WERNECK *et al*, 2007).

3.3 A ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E SUAS CAUSAS

 A esclerose lateral amiotrófica é uma patologia de causa desconhecida, embora a maioria dos estudos chegue à conclusão de que é de origem genética. Nela existe uma perda dos neurônios motores nos cornos anteriores da medula espinhal e os núcleos motores da parte inferior do tronco cerebral. À medida que essas células morrem, as fibras musculares que elas suprem sofrem atrofia. Essa degeneração neuronal pode ocorrer nos sistemas dos neurônios motores superiores e inferiores (SMELTZER e BARE, 2005).

A ELA esporádica é responsável por 80% de todos os casos de doenças do neurônio motor. Acredita-se que resulta de mecanismos etiopatogênicos multifatoriais. Entre as etiologias sugeridas, a principal é a excitação excessiva pelo neurotransmissor glutamato. Mas também há evidências sugerindo participação da morte celular programada (apoptose), do acúmulo de neurofilamentos, de alterações da imunidade, de traumas físicos, de infecções virais persistentes do processo de envelhecimento com deficiência relativa de vitamina E, e até mesmo de fatores ambientais químicos (como contato com inseticidas na lavoura) e físicos (radiações resultantes de explosões nucleares) (SILVA, 2006).

 Existem várias hipóteses discutidas que tentam solucionar a causa da ELA, inclusive a de doença auto-imune e o comprometimento por radicais livres. Além disso, há um consenso de que existe uma via bioquímica comum para a esclerose lateral amiotrófica familiar e esporádica (SMELTZER e BARE, 2005).

O papel da imunidade na ELA ainda é controvertido. O aumento da imunidade na ELA foi sugerido por evidências tais como a presença de infiltração de macrófagos e linfócitos nos locais de lesão, ativação de microglia e marcadores MHC-I e II / HLA-DR. Além disso, foram detectados anticorpos com ação antineuronal, anti canal de cálcio, capazes, em estudos “in vitro”, de aumentar a corrente de cálcio intracelular e provocar citoxicidade. Entretanto, até o momento, tentativas de inibir a imunidade na ELA não resultaram em cura da doença (SILVA, 2006).

3.4 FISIOPATOLOGIA E FATOR GENÉTICO

Uma equipe de cientistas dispostos a entender a fisiopatologia da doença descobriram um gene, no braço longo do cromossomo 21, que codifica a enzima conhecida como superóxido dismutase (CuZnSOD - SOD1), que faz um mecanismo de defesa natural potente no corpo, responsável pela retirada dos radicais livres produzidos durante o metabolismo normal (MAGALHÃES e ZATZ, 2006).

O gene SOD1 é composto de cinco exons que determinam o código de proteínas. Em pessoas com herança familiar pelo menos dois deles estavam mutados, assim alterando a sequência de aminoácidos que fazem parte da proteína codificada pelo gene, consequentemente modificando sua estrutura e/ou função (MAGALHÃES e ZATZ, 2006).

Dr. Dale Bredesen, um neurobiólogo da Fundação de Pesquisa de Câncer *La Jolla*, e o químico Dr. Joan Valentine na UCLA, relataram na revista *Science* como a enzima CuZnSOD codificada pelo gene mutante causa a esclerose lateral amiotrófica. Em estudos com camundongos com o gene SOD1 mutado chegaram à conclusão de que a atividade da enzima transcrita não era reduzida, como haviam dito anteriormente. Há um ganho de alguma função tóxica ou reação oxidativa, provavelmente pelo acúmulo de radicais livres junto ao neurônio motor, comprometendo, inicialmente, suas funções e, em um segundo momento, levando-a a morte. Esse caráter é de herança autossômica dominante (MAGALHÃES e ZATZ, 2006).

 Já a herança autossômica recessiva é manifestada durante a fase infanto-juvenil e apresenta progressão lenta. Encontra-se associada a mutações no gene da alsina, localizado no braço longo do cromossomo 2, que codifica uma proteína de mesmo nome. Ela parece estar envolvida com o tráfego de moléculas de sinalização, presentes em diversos tecidos do corpo e são essenciais para o desenvolvimento e o funcionamento correto do neurônio motor (MAGALHÃES e ZATZ, 2006).

Ainda existem outros padrões genéticos da patologia que não foram esclarecidos, sejam eles autossômicos dominantes ou recessivos. E embora as mutações do gene SOD1 tenham sido encontradas em uma minoria de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (20% a 30% dos 10% de pacientes com ELA), a doença comporta-se do mesmo modo nos 97% a 98% dos pacientes sem a mutação (MAGALHÃES e ZATZ, 2006).

3.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

 As manifestações clínicas dependem diretamente da localização dos neurônios afetados, já que os neurônios específicos ativam fibras musculares específicas. Porém, os principais sintomas são fadiga corporal, fadiga muscular progressiva, cãibras, fasciculações e falta de coordenação motora (BROWN *et al.*, 2000).

 A perda dos neurônios motores resulta em fadiga progressiva e atrofia dos músculos dos membros inferiores e membros superiores. Normalmente, a espasticidade está presente, e os reflexos de estiramento de tendões profundos tornam-se bruscos e hiperativos. Em geral os esfíncteres anal e vesical estão intactos, pois os nervos espinhais que controlam os músculos do reto e da bexiga urinária não são afetados (SMELTZER e BARE, 2005).

 Cerca de 25% dos pacientes começa a apresentar fadiga nos músculos superiores pelos nervos cranianos, havendo a dificuldade de conversar, deglutir e por fim, de respirar. Como os músculos começam a perder a função, quando o paciente ingere um líquido a fadiga do palato mole e da parte superior do esôfago faz com que o líquido seja regurgitado pelo nariz, já a fadiga da parte superior da língua e do palato prejudica a capacidade de rir, tossir ou até mesmo assoar o nariz. Já quando os músculos bulbares estão prejudicados, existe dificuldade progressiva na fala e deglutição, e a aspiração se transforma em um risco. A voz assume um tom nasalado, as articulações ficam cada vez mais comprometidas e a fala torna-se inteligível (SMELTZER e BARE, 2005).

 Usualmente o prognóstico baseia-se na área do sistema nervoso central afetado e na velocidade com a qual a doença avança. Na maioria dos casos a morte ocorre em consequência de infecções, insuficiência respiratória ou aspiração. O intervalo de tempo médio entre o início da doença até a morte é de aproximadamente 3 anos, porém alguns pacientes resistem por períodos mais longos (SMELTZER e BARE, 2005).

3.6 DIAGNÓSTICO

A ELA é definida pela evidência clínica, eletrofisiológica ou neuropatológica de degeneração de neurônios motores inferiores (NMI), associada à evidência clínica de degeneração de neurônios motores superiores (NMS) e a uma evolução progressiva dos sintomas em uma região ou para outras regiões do corpo. O diagnóstico clínico, sem confirmação patológica depende da presença de sinais de disfunções dos neurônios motores superiores e inferiores na mesma região anatômica: tronco cerebral (neurônios motores bulbares), medula cervical, torácica e lombo sacra (neurônios motores do corno anterior) (PORTAL DA SAÚDE, 2011).

Para testar a integridade dos nervos cranianos o médico pede ao paciente para contrair os músculos comandados por estes nervos. Também avalia a força muscular e os reflexos dos membros (KMMAD, 2008).

O recurso diagnóstico mais útil é a eletromiografia (EMG), que detecta quando os sinais clínicos de disfunção de NMS e NMI são encontrados em somente uma região e há disfunção de neurônios motores inferiores em pelo menos dois membros, desde que exames laboratoriais (bioquímica, hematologia, microbiologia, gasometria e líquidos orgânicos, inclusive líquor) e de neuroimagem, como raios-X, ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, tenham excluídos outras possíveis causas (PORTAL DA SAÚDE, 2011).

 A biópsia muscular demonstra atrofia neurogênica (fibras pequenas e angulares, com possível agrupamento de tipos de fibras). Apesar de os níveis séricos de creatinoquinase (CK) poderem ser levemente aumentados, outros exames são geralmente normais (ZINNI *et al.*, 2004).

Para padronizar o estudo da doença em todo o mundo, em 1990, a Federação Mundial de Neurologia estabeleceu critérios clínicos para o diagnóstico de ELA, ou seja, quais alterações do exame devem estar presentes para que se faça esse diagnóstico de forma definitiva (CORTEZ, 2006).

Os pacientes que inicialmente não preenchem todos os critérios clínicos de ELA devem ser acompanhados, porque se trata de uma doença evolutiva e só o tempo pode mostrar como cada paciente vai se comportar. O neurologista que suspeita que seu paciente possa ter ELA solicita uma série de exames para afastar outras doenças, as quais possuem sintomas semelhantes, por isso se diz que o diagnóstico dessa patologia é feito por exclusão (ZINNI *et al.*, 2004).

3.7 TRATAMENTO MÉDICO

Não há terapia específica para a ELA. O foco principal do tratamento médico reside em prescrições para manter ou melhorar a função motora, bem-estar e qualidade de vida (BROWN *et al.*, 2000).

O medicamento riluzole (Rilutek), um antagonista de glutamato, foi aprovado pela FDA em 1995 depois que estudos clínicos mostraram que ele diminui a velocidade de deterioração dos neurônios motores. Não está certo como riluzole atua, mas suas propriedades farmacológicas sugerem que ele pode ter um efeito neuroprotetor no estágio inicial da patologia (SMELTZER e BARE, 2005).

 Muitos pacientes com ELA são tratados em casa e na comunidade, com a hospitalização para problemas agudos. Os motivos mais comuns para hospitalização são a desidratação e a desnutrição, pneumonia e insuficiência respiratória. O reconhecimento desses problemas em um estágio mais precoce da doença permitirá o desenvolvimento de estratégias de prevenção (SMELTZER e BARE, 2005).

 Um paciente que apresenta problemas de aspiração e deglutição pode exigir a alimentação integral. As orientações práticas da *American Academy of Neurology* sugerem a aplicação de um tubo de gastrostomia endoscópica percutânea antes que a capacidade vital de esforço caia abaixo de 50% do previsto (SMELTZER e BARE, 2005).

 A ventilação mecânica é uma opção quando se desenvolve a hipoventilação alveolar. Um pequeno estudo de pacientes que usavam a ventilação com pressão positiva não-invasiva à noite mostrou que a hipoventilação e os distúrbios de sono melhoraram parcialmente, estimulando sua função cognitiva (SMELTZER e BARE, 2005).

As decisões a respeito das medidas de suporte de vida são tomadas pelo paciente e pela família, devendo se basear na compreensão total da doença. Os pacientes são encorajados a preencher uma orientação antecipada para preservar sua autonomia na tomada de decisão (SMELTZER e BARE, 2005).

3.7.1 TRATAMENTOS EM PESQUISA

Wendy Chung, diretora de genética clínica da *Columbia University,* em 2007 iniciou uma pesquisa que prometia dupla compensação: poderia acelerar a busca por tratamentos da ELA e estabeleceria um novo e valioso uso para as células-tronco. Realizou-se uma biópsia da parte interna do braço de duas irmãs que sofriam da patologia, uma com 82 e outra com 89 anos. Os pesquisadores inseriram genes reguladores nos fibroblastos do tecido conjuntivo da pele, que os transformam em células-tronco pluripotentes (induzidas- iPS), capazes de se transformar em diversos tipos de células. As iPS se aglomeraram para formar corpos embrioides, onde são adicionadas duas pequenas moléculas sinalizadoras (ácido retinoico e uma substância que acelera a divisão celular). Essas moléculas direcionam o desenvolvimento do corpo embrioide em neurônio motor. Como as células nervosas recém-criadas vieram de um paciente com ELA, elas exibem as características da doença. Em uma bandeja com vários poços são introduzidas as células criadas e testados vários medicamentos. Os pesquisadores começaram experimentando compostos já aprovados pelo *Food and Drugs Administration (FDA)* para outras doenças, com esperança de encontrar uma molécula já testada e segura para humanos, que possa ser rapidamente adaptada para a doença dos neurônios motores (HALL, 2011).

Já a empresa privada Amorfix, que é especializada em desenvolver produtos terapêuticos visando proteínas mutadas, assumiu o desafio de criar um agente que reconhece só genes SOD1 alterados, atacando-os e neutralizando sua toxicidade. A solução encontrada foi a elaboração de anticorpos, ministrados de duas formas: por infusão passiva de anticorpos monoclonais fabricados e imunização ativa destinada a provocar a produção de anticorpos de memória. Quando administrada esta técnica não se deve utilizar outro tratamento, para sua eficácia. Neutralizando os genes alterados, só sobrarão os genes normais que não codificarão enzimas que darão início à doença (AMORFIX, 2011).

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A esclerose lateral amiotrófica é uma patologia degenerativa progressiva, onde ocorre a destruição dos neurônios motores. O processo que desencadeia essa degeneração ainda não é bem esclarecido. A ELA acomete muitos indivíduos, apesar de ser pouco divulgada, é uma doença terminal e que diminui a qualidade de vida do paciente podendo levar a óbito.

Seu quadro clínico é muito semelhante a de outras patologias, sendo assim, seu diagnóstico é muito difícil, porém seu tratamento visa manter ou melhorar a função motora do paciente, uma vez que a ELA não possui cura. Entretanto, há muitas pesquisas buscando um método para chegar à cura.

 Os objetivos do presente estudo foram alcançados à medida que se descreveu minuciosamente a esclerose lateral amiotrófica, e através deste procurou-se descrever o quadro clínico, a fisiopatologia, o diagnóstico e tratamento da patologia apresentada, além das pesquisas que estão sendo realizadas para tratar os pacientes.

**5. Referências**

AMORFIX. **ALS Treatment.** Disponível em:<<http://www.amorfix.com/als.php>>Acesso em 1 nov. 2011.

BROWN, R. H; MEININGER, V; SWASH, M. **Amyotrophic lateral sclerosis*.*** Londres: Martin Dunitz Ltd, 2000.

CORTEZ, João Mario. (2006) **Diagnóstico.** São Paulo: Vivendo com E.L.A. Disponível em:< [http://joaomario.blogspot.com/2006/01/diagnstico.html>Acesso](http://joaomario.blogspot.com/2006/01/diagnstico.html%3EAcesso) em 5 out. 2011.

HALL, Stephen S. Cultura de doenças: uso criativo de células-tronco pode acelerar o desenvolvimento de drogas para enfermidades debilitantes. **Scientific American Brasil,** São Paulo, n. 107, p.56-61, abr. 2011.

KMMAD (2008). **ELA – esclerose lateral amiotrófica: sintomas e tratamento.** Lisboa: Stres’s net. Disponível em:< >.Acesso em: 31 de outubro de 2011

MAGALHÃES, Monize L.; ZATZ, Mayana . Aspectos genéticos da Esclerose Lateral Amiotrófica.**Revista Neurociência**, Suplemento, 2006.

MITSUMOTO, Hiroshi. **Amyotrophic Lateral Sclerosis:** a guide for patients and families.3 ed. New York: Demos Medical Publishing, 2009.

MONTEIRO, Pedro. (2008) **Ponto de encontro: esclerose lateral amiotrófica.** Lisboa: Comunidade ELA. Disponível em:<<http://noseela.ning.com/profiles/blog/list?user=3n7p55vt1szmo>>. Acesso em 20 set. 2011.

PEREIRA, Roberto Dias Batista. Epidemiology: ALS in world. UNIFESP, **revista de neurociência**, vol. 14, n. 2 suplemento, 2006.

PORTAL DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: esclerose lateral amiotrófica.** Disponível em:<<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e16_01.pdf>>.Acesso em: 31 de outubro de 2011.

ROWLAND, L; SHNEIDER, N. Amyotrophic lateral sclerosis. **New England Journal of Medicine**, 2001.

SILVA, Almeida H.C**.** Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas? **Revista Neurociência**, Suplemento, 2006.

SCARPA, M. **Epidemiology in amyotrophic lateral sclerosis in provencia de Modena Italy.** Acta Neurol Scand,77(6):456-60;1988.

SMELTZER, Suzanne C; BARE, Brenda. **Tratado de enfermagem médico cirúrgica.** 10. ed. Pensylvania: Guanabara Koogan, 2005.

TUDO SOBRE ELA. **O que é ELA.** Disponível em:<<http://www.tudosobreela.com.br/oqueeela/oqueeela.shtml>>. Acesso em 20 set. 2011.

WERNECK C.C.; BEZERRA R.; NETO, Scola R.H. **A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brasil-Arq**. Neuro-psiquiatria 65(2-A):189-195, 2007.

ZINNI, Juliana V. S; PUSSI, Flávia A.; COMIN, Alex T.; MOURA, Cibele de; PRUDENCIO, Evanilde Ferronato Jessica; TESSARIM, Elaine. (2004) **Esclerose lateral amiotrófica.** São Paulo: Fisioweb. Disponível em:< [http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/esclerose\_lat\_amiotrofica.htm> Acesso](http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/esclerose_lat_amiotrofica.htm%3E%20Acesso) em 5 out. 2011.

1. (1) Acadêmicos do 4º Período do curso de Biomedicina, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba (Pr.) karolgrzyb@hotmail.com [↑](#footnote-ref-1)
2. () Professora de Momento integrador do 4º período do Curso de Biomedicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba (Pr.) [↑](#footnote-ref-2)