

Efetividade do Metoprolol na Prevenção de Fibrilação e Flutter Atrial no Pós-Operatório de Cirurgia de Revascularização Miocárdica

Eraldo de Azevedo Lúcio, Adriana Flores, Celso Blacher, Paulo E. Leães, Fernando A. Lucchese, Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre, RS

Objetivo - Avaliar a efetividade do metoprolol na prevenção de fibrilação e flutter atrial clinicamente detectáveis após cirurgia de revascularização miocárdica.

Métodos - Ensaio clínico, randomizado e aberto, para tratar 200 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica isolada com circulação extracorpórea, randomizados para receber metoprolol, por via oral, ou para não receber a medicação no pós-operatório. Os desfechos de interesse eram a detecção de fibrilação e flutter atrial sustentados, sintomáticos ou que requersem tratamento. Excluídos do estudo os pacientes com fração de ejeção basal do ventrículo esquerdo < 35%, fibrilação atrial prévia, história de broncoespasmo, bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º grau, baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca.

Resultados - Arritmias ocorreram em 11 de 100 pacientes do grupo metoprolol e em 24 de 100 pacientes do grupo controle ($p=0,02$). O risco relativo (RR) foi 0,46 (IC de 95% = 0,24-0,88) e o número necessário para tratar (NNT) e evitar o desfecho foi de 8 pacientes. A fibrilação atrial foi a arritmia mais freqüentemente observada (30/35). Em 38 pacientes com idade ≥ 70 anos, as arritmias ocorreram em 2 de 19 pacientes do grupo metoprolol e em 10 de 19 do grupo controle (χ^2 Yates: $p=0,01$). O risco relativo foi 0,20 (IC de 95% = 0,05-0,79) e o número necessário para tratar foi de 2 pacientes.

Conclusão - O metoprolol é efetivo na prevenção de fibrilação e flutter atrial no PO de cirurgia de revascularização miocárdica, sendo esse efeito mais marcante no grupo de pacientes idosos.

Palavras-chave: metoprolol, fibrilação atrial, cirurgia de revascularização miocárdica

Hospital São Francisco / Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Correspondência: Eraldo de Azevedo Lúcio - Rua Santa Cecília, 2001/401

Cep 90420-041 - Porto Alegre, RS - E-mail: eraldoal@cardiol.br

Recebido para publicação em 11/11/02

Aceito em 10/3/03

A fibrilação e o flutter atrial são arritmias freqüentemente observadas nos primeiros dias, após cirurgia de revascularização miocárdica, com uma incidência estimada entre 17 e 33%¹⁻⁸, que varia conforme o método empregado para a sua detecção e com os critérios de definição da arritmia⁹. A fibrilação atrial é, de longe, mais comum, e em algumas vezes coexiste com o flutter atrial no mesmo paciente¹⁰. A sua etiologia é pouco conhecida, admitindo-se que estímulos, como isquemia atrial intraoperatória, pericardite e estimulação adrenérgica excessiva, desempenhem papel importante para o seu aparecimento em pacientes vulneráveis¹¹⁻¹³. Apesar de, na maioria das vezes, serem benignas e transitórias, essas arritmias têm sido associadas com eventos embólicos cerebrais^{4,5,8,14} e com um aumento no tempo de hospitalização e custos^{6,7,15}. Diversas estratégias farmacológicas foram utilizadas nas últimas três décadas para a sua prevenção, sendo os betabloqueadores os agentes mais utilizados para essa finalidade. Ensaio clínico com esses medicamentos mostraram resultados variáveis, na sua maioria, positivos^{9,16}. Entretanto, talvez devido a heterogeneidade desses estudos e de critérios não uniformes para a caracterização dos desfechos, não havia consistência na sua utilização para a prevenção de fibrilação e flutter atrial, quando da realização desse ensaio clínico^{16,17}. Hoje, porém, existe indicação consensual do uso de betabloqueadores, como medicação de escolha, para a prevenção dessas arritmias no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica¹⁸.

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a efetividade do metoprolol na prevenção de fibrilação e flutter atrial clinicamente detectáveis após cirurgia de revascularização miocárdica. Para isso, foram mantidas as rotinas de pós-operatório utilizadas no nosso serviço, no que se refere à administração de betabloqueadores e monitorização do eletrocardiograma, reproduzindo-as segundo a nossa prática clínica.

Métodos

De fevereiro de 1997 a outubro de 1998, 383 pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica

isolada no hospital São Francisco da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. O estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e um consentimento informado, devidamente assinado, foi obtido de todos os pacientes, potencialmente elegíveis, antes do procedimento cirúrgico.

Todas as medicações em uso no pré-operatório, incluindo betabloqueadores, foram administradas até 6 ou 12h antes da cirurgia. Não foram incluídos no estudo os pacientes: a) com história de broncoespasmo; b) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35% no pré-operatório; c) portadores de marcapasso cardíaco, com fibrilação atrial crônica, com história de arritmias supraventriculares paroxísticas ou em uso corrente de amiodarona; d) com quadro de insuficiência cardíaca congestiva, baixo débito cardíaco (índice cardíaco < 2,2L/min/m² ou sinais clínicos sugestivos) e dependência de inotrópicos, ou em uso de balão intraórtico no pós-operatório; e) com bradiarritmias (frequência cardíaca < 60bpm, ritmo juncional, dissociação atrioventricular, ou bloqueios de 2º ou 3º grau). A randomização, então, era feita na 12ª hora de pós-operatório com o paciente hemodinamicamente estável. Não foi permitido o uso de medicações que interferissem na condução atrioventricular ou que tivessem propriedades antiarrítmicas.

Dos 383 pacientes operados, 121 deixaram de ser incluídos no estudo pelos motivos já citados, 38 por não utilizarem a técnica de circulação extracorpórea durante a cirurgia, e 24 por se recusarem a participar da pesquisa. Duzentos pacientes foram randomizados (fig. 1).

Todos pacientes randomizados foram operados através de esternotomia utilizando circulação extracorpórea, hemodiluição moderada (hematócrito em torno de 25%) e hipotermia sistêmica moderada (32°C). Para proteção miocárdica, foi injetada na raiz da aorta solução cardioplégica anterógrada, intermitente, isotérmica e sanguínea. No pós-operatório, os níveis séricos de potássio e magnésio eram mantidos acima de 4mEq/L e 2mEq/L, respectivamente.

O delineamento foi de um ensaio clínico, randomizado e aberto, baseado no princípio da intenção de tratar. Foram sorteados, inicialmente, blocos de 100 pacientes e, após

análise interina, outros blocos de mais 100, perfazendo um total de 200 pacientes. Dois grupos de 100 pacientes foram randomizados para receber metoprolol ou para não receber a medicação, administrada por via oral, ou por sonda nasogástrica se o paciente ainda estivesse entubado, a partir da 12ª hora até o 7º dia de pós operatório ou alta hospitalar, o que ocorresse primeiro. As doses do metoprolol variaram entre 100 e 300mg/dia, dadas em 2 ou 3 vezes, sendo ajustadas para manter uma frequência cardíaca entre 60 e 90b.p.m. Esse ajuste era feito nos primeiros 2 a 3 dias, com o paciente ainda na unidade de terapia intensiva e, em seguida, as doses mantinham-se inalteradas até o final do estudo.

A presença de arritmias foi avaliada por monitorização eletrocardiográfica contínua nos primeiros 2 a 3 dias, em média, enquanto o paciente permanecesse na unidade de terapia intensiva. Nessa situação, eram considerados desfechos de interesse, a presença de fibrilação atrial ou flutter atrial sustentado, confirmado pelo eletrocardiograma de superfície. As arritmias transitórias não documentadas por esse exame não eram incluídas no estudo. Após a alta para a enfermaria, a detecção dessas arritmias era feita através de sintomas ou de exame clínico, e confirmada também pelo eletrocardiograma. A análise inicial dos desfechos era feita pelo médico plantonista, na unidade de terapia intensiva, e pelo médico residente, na enfermaria, e posteriormente conferida pelo autor do estudo. No dia da alta hospitalar ou no 7º dia de pós-operatório, um eletrocardiograma era feito em todos pacientes para assegurar a presença de ritmo sinusal.

Os dados foram tabulados e analisados no programa estatístico EPIINFO 6.0 para Windows, compatível com computador IBM-PC. O tamanho da amostra para o estudo foi estimado com base numa incidência de 25% de fibrilação atrial obtida em dados de literatura. Foi assumido que o metoprolol reduziria essa incidência para 15% e, seria, assim, necessário uma amostra com 200 pacientes para se alcançar uma significância estatística para um valor de $p < 0,05$ e um poder de 80%.

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. Para analisar as diferenças entre os grupos de tratamento e controle, foi empregado o “teste t” de Student para as variáveis contínuas, o qui-quadrado para as variáveis qualitativas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição assimétrica.

Resultados

Houve semelhança entre o grupo do metoprolol e o grupo controle quanto às características basais pré-operatórias: média de idade, percentual de pacientes > 70 anos, sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, infarto do miocárdio antigo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, obtida por ecocardiograma ou cineventriculografia, e uso de betabloqueadores. Também, no que se refere às características intraoperatórias, ambos os grupos foram semelhantes quanto ao tempo de circulação extracorpórea, tempo de clampeamento aórtico, implante de artéria torácica interna e número de vasos revascularizados (tab. I).

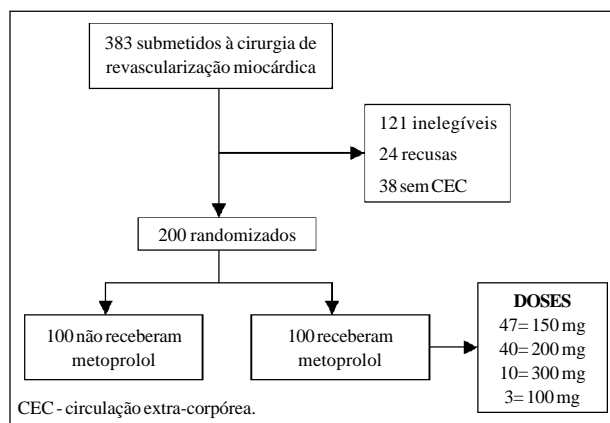


Fig. 1 - Desenho do estudo.

Tabela I - Características basais			
Variável	Metoprolol n=100	Controle n=100	p
Pré-operatória			
Idade (anos)	59 ± 10	62 ± 11	NS
> 70 anos (%)	19	19	NS
Sexo masculino (%)	72	74	NS
HAS (%)	59	63	NS
IM prévio (%)	42	42	NS
Fração de ejeção			
> 0,50 (%)	85	82	NS
0,35-0,50 (%)	15	17	NS
Uso de betabloqueador (%)	65	63	NS
Intraoperatória			
CEC (min)	68 ± 27	72 ± 21	NS
Tempo de isquemia (min)	45 ± 17	46 ± 14	NS
Artéria torácica interna (%)	78	71	NS
Nº de vasos revascularizados	3,7 ± 1	3,7 ± 1	NS

Resultados apresentados como média ± desvio padrão ou como percentual.
HAS - hipertensão arterial sistêmica; IM - infarto do miocárdio; CEC - circulação extracorpórea; NS - não significativo.

O grupo de pacientes que recebeu metoprolol apresentou, significativamente, menos arritmias do que o grupo controle, com uma incidência de 11% e 24%, respectivamente ($p=0,02$). O risco relativo foi 0,46 (IC de 95% = 0,24-0,88), e o número necessário para tratar a fim de evitar o desfecho foi de 8 pacientes (tab. II). A fibrilação atrial foi a arritmia mais freqüentemente observada em ambos os grupos (fig. 2) e, em 86% dos casos, essas arritmias foram detectadas entre o 1º e o 3º dia de pós-operatório, sendo o pico máximo no 2º dia (fig. 3). A freqüência cardíaca média, durante os episódios arritmicos, dos pacientes do grupo do metoprolol foi significativamente mais baixa do que a do grupo controle (134 ± 26 versus 157 ± 26 ; $p=0,02$).

Dos 200 pacientes do estudo, 38 tinham idade ≥ 70 anos, sendo 19 em cada grupo. Dez pacientes do grupo controle apresentaram arritmias, enquanto apenas 2 dos que receberam metoprolol apresentaram essas complicações (χ^2 Yates: $p=0,01$). O risco relativo foi 0,20 (IC de 95% = 0,05-0,79) e o número necessário para tratar a fim de evitar o desfecho foi de 2 pacientes (tab. II). Já entre aqueles com idade < 70 anos não houve diferença na incidência de arritmias entre os 2 grupos ($p=0,3$).

Dos 100 pacientes do grupo controle, os que usavam betabloqueadores antes da cirurgia ($n=65$), apresentaram mais arritmias do que aqueles que não o usavam, com uma

Tabela II - Incidência de fibrilação e flutter atrial (FFA)					
Variável	Controle n=100	Metoprolol n=100	p	RR / IC 95%	NNT
FFA (todos)	24%	11%	0,02	0,46 / (0,24-0,88)	8
FFA (≥ 70 a)	10/19 (53%)	2/19 (11%)	0,01*	0,20 / (0,05-0,79)	2

RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; NNT - nº necessário para tratar. * χ^2 Yates.

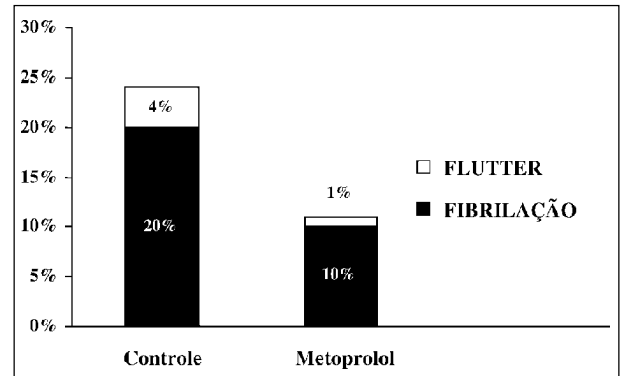


Fig. 2 - Incidência e tipo de arritmias observados.

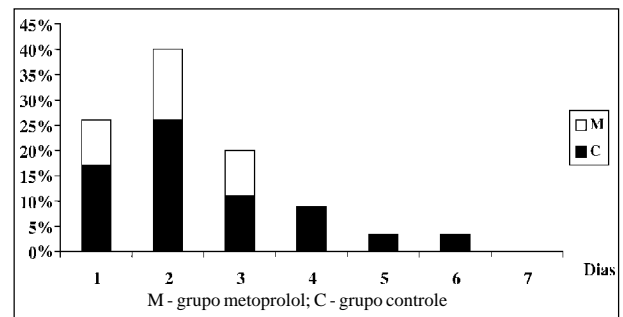


Fig. 3 - Momento de ocorrência de fibrilação e flutter atrial no pós-operatório.

incidência, respectivamente, de 29% e 16%, porém sem haver diferença significativa ($p=0,2$).

As doses utilizadas de metoprolol variaram de 100 a 300mg/dia, sendo a dose média de 184 ± 5 mg. A maioria dos pacientes usou 150mg/dia ($n=47$), seguido de 200mg/dia ($n=40$), 300mg/dia ($n=10$), e por último 100mg/dia ($n=3$). Os 89 pacientes do grupo metoprolol que não apresentaram arritmias usaram uma dose maior do que os 11 que apresentaram esse desfecho ($186,5 \pm 48,1$ versus $159,1 \pm 30,2$ mg), mas sem diferença significativa ($p=0,07$).

Em 8 pacientes houve suspensão do metoprolol pela presença de sintomas indesejáveis: hipotensão arterial em 4 pacientes, broncoespasmo e insuficiência cardíaca em 3 e bradicardia sinusal em 2. Em 4 pacientes a dose empregada foi de 150mg/dia, 3 deles usaram 100mg/dia, e um 200mg/dia.

As complicações mais freqüentemente observadas no estudo foram infarto do miocárdio, em 8 pacientes, e acidente cerebrovascular, em 5 pacientes. Não houve eventos embólicos atribuídos à presença de arritmias. Três pacientes faleceram durante o período de estudo, sendo 2 do grupo de intervenção.

Discussão

A incidência de fibrilação e flutter atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica é variável, dependendo dos critérios utilizados para a arritmia ter sido qualificada como um desfecho, e da intensidade e do tipo de monitorização empregados. No presente estudo, a incidência dessas arritmias foi de 24% no grupo controle, um

pouco mais alta do que aquela encontrada por Leitch e cols.⁴, que utilizaram basicamente o mesmo tipo de monitorização. Considerando que as arritmias em questão podem ser transitórias e até mesmo fugazes, passando despercebidas e sem nenhuma importância clínica, procuramos neste estudo valorizar aquelas sustentadas ou sintomáticas, consideradas como desfechos.

A fibrilação e o flutter atrial foram mais frequentes entre o 1º e o 3º dia de pós-operatório, estando de acordo com relatos da literatura^{1,19}. A sua ocorrência pouco frequente após a alta da unidade de terapia intensiva também pode ser atribuída ao método de detecção do desfecho, puramente clínico nessa situação.

O uso de metoprolol, no presente estudo, reduziu em 54% o risco de arritmias, redução essa um pouco maior do que aquela observada por Janssen e cols.²⁰, que também utilizaram essa medicação, em doses fixas e, praticamente, o mesmo tipo de monitorização. As metanálises publicadas por Andrews e cols.⁹ e por Kowey e cols.¹⁷ mostraram uma redução do risco de arritmias de 74% e 51%, respectivamente, com o uso de betabloqueadores. Convém lembrar que essas metanálises incluíram, na sua maioria, ensaios com um tempo mais prolongado de monitorização através do eletrocardiograma ou do Holter e, portanto, com um poder maior de detecção dos desfechos.

Uma menor frequência cardíaca observada nos pacientes em uso do metoprolol comparado ao grupo controle, durante os episódios arritmicos, reafirma outro efeito benéfico desse fármaco no presente estudo. Por outro lado, não houve uma relação entre o emprego de doses mais altas desse betabloqueador e a prevenção de arritmias. Aliás, um ensaio prévio com o metoprolol não foi capaz de demonstrar efeito profilático benéfico dessa medicação contra fibrilação e flutter atrial após cirurgia de revascularização miocárdica, utilizando doses variáveis a fim de betabloquear o paciente²¹.

Ao contrário de alguns trabalhos que mostraram uma reduzida eficácia dos betabloqueadores em pacientes idosos^{1,19}, o nosso estudo mostrou que o metoprolol foi capaz de diminuir significativamente a incidência de fibrilação e flutter atrial nesse grupo de alto risco. Por outro lado, no grupo de pacientes com idade < 70 anos, esse resultado benéfico não se confirmou, o que faz concluir que o efeito protetor da medicação, observado na faixa etária de 70 ou mais

anos, foi o determinante principal da positividade do estudo. Esta constatação se reveste de importância na medida em que, cada vez mais, pacientes idosos são submetidos à cirurgia cardíaca e o uso sistemático de betabloqueadores nesse grupo etário pode atenuar o impacto da idade, como fator de risco para o surgimento dessas arritmias.

A suspensão dos betabloqueadores no pós-operatório é motivo de discussão antiga, pois a retirada dessas medicações deixaria o paciente mais exposto à ação de catecolaminas circulantes, aumentando o risco de arritmias^{22,23}. Um estudo aberto, mais recente, demonstrou que a simples manutenção desses agentes nas mesmas doses pré-operatórias foi capaz de reduzir em 55 % o risco de fibrilação atrial²⁴. Nosso estudo não mostrou diferença significativa na incidência de arritmias, no grupo controle, entre os pacientes que suspenderam e os que seguiram usando metoprolol, após a cirurgia. Talvez com um número maior de pacientes e com um delineamento apropriado, pudéssemos avaliar o real impacto da suspensão dessa medicação.

O metoprolol foi suspenso em 8 pacientes devido ao surgimento de efeitos colaterais, a princípio, atribuídos à medicação. Alguns desses pacientes apresentavam uma condição cardiovascular limítrofe no pós-operatório, o que pode ter contribuído para essa pseudo-intolerância ao invés de um efeito nocivo de *per se* da medicação.

As limitações do presente estudo são as decorrentes de um ensaio aberto, não controlado por placebo, sujeito, portanto, a potenciais vieses de aferição. Arritmias transitórias, ou mesmo, persistentes e assintomáticas, podem ter passado despercebidas, devido à falta de monitorização contínua, principalmente, após a alta da unidade de terapia intensiva. Também, o metoprolol, pode ter mascarado ou atenuado sintomas em pacientes com arritmias. De toda sorte, o próprio desenho do estudo se preocupou nessa situação com desfechos de impacto clínico, certamente, prevenidos pela medicação.

Concluindo, acreditamos que o uso de betabloqueadores deve ser implementado rotineiramente, nos protocolos de pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica para os pacientes que não apresentem contra-indicações ao seu uso. O subgrupo de idosos, particularmente, parece ter um benefício ainda maior, dado os resultados expressivos obtidos neste estudo.

Referências

1. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery grafting: is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 821-5.
2. Veitch RJ, Nicolaidis EP, Ikweuke JK, Liassides C, Cleary J, Cooper WB. Incidence and prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 1986; 13: 125-34.
3. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, Burkholder JA. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1520-2.
4. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 338-42.
5. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 539-49.
6. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390-7.
7. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS, for the MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resources utilization. *JAMA* 1996; 276: 300-6.
8. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501-13.

9. Andrews TC, Reimold CS, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991; 84(suppl III): 236-44.
10. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management and prognosis. *Am Heart J* 1995; 129: 799-808.
11. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 405-9.
12. Angelini P, Feldman MI, Lufschanowski R, Leachmann RD. Cardiac arrhythmias during and after heart surgery: diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 16: 469-95.
13. Kalman JM, Maunar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1709-15.
14. Lynn GM, Stefanko K, Reed JF, Gee W, Nicholas G. Risk factor for stroke after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1518-23.
15. Borzak S, Tisdale JE, Amin NB, et al. Atrial fibrillation after bypass surgery: does the arrhythmia or the characteristics of the patients prolong hospital stay? *Chest* 1998; 113: 1489-91.
16. Kowey PR, Taylor JE, Rials SL, Marinchak RA. Meta-analysis of effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmias early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992; 69: 963-5.
17. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 367-78.
18. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118-50.
19. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hyortholm K, Paulsen PK, Thomsen PB. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992; 36: 253-61.
20. Janssen J, Loomans L, Harink J, et al. Prevention and treatment of supraventricular tachycardia shortly after coronary artery bypass grafting: a randomized open trial. *Angiology* 1986; 37: 601-9.
21. Paull DL, Tidwell SL, Guyton SW, et al. Beta-blockade to prevent atrial dysrhythmias following coronary bypass surgery. *Am J Surg* 1997; 173: 419-21.
22. Salazar C, Frishman W, Friedman S, et al. Beta-blockade therapy for supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery surgery: a propranolol withdrawal syndrome? *Angiology* 1979; 30: 816-9.
23. White HD, Antman GM, Glyn MA, et al. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery. *Circulation* 1984; 70: 479-84.
24. Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 1154-7.



Museu Nacional de Belas Artes Rio

Mucio Tavares de Oliveira Jr