

## IMPACTO NUTRICIONAL NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

José Ítalo Miranda de Oliveira Santos<sup>1</sup>; Danielle Gomes de Araújo<sup>2</sup>; Ana Paula Pereira Albuquerque<sup>3</sup>

*Faculdade Maurício de Nassau- Campina Grande- PB  
italomirandafaculdade@gmail.com*

**Resumo:** O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano, sendo considerado também, como a maior glândula do organismo, na qual seu comprometimento poderá acarretar diversas patologias crônicas, como, cirrose, hepatites, doença de Wilson, entre outras. A doença hepática crônica ou aguda fulminante grave irreversível tem como único tratamento na atualidade, o transplante de fígado. Estudos evidenciam que há uma prevalência de desnutrição em pacientes no pré-operatório, devido á complicações hepáticas como, a diminuição de síntese proteica, armazenamento de nutrientes, entre outros que acabam influenciando diretamente no estado nutricional dos mesmos. A etiologia da desnutrição nos hepatopatas pode ser ocasionada por diversos fatores, sendo os principais: redução de ingestão calórica e metabolismo de macro e micronutrientes. A nutrição por via enteral, é um método eficaz para o fornecimento de nutriente a pacientes que estão impossibilitados de engolir ou comer de modo adequado. Pacientes que necessitam da nutrição enteral, geralmente recebem a alimentação por sondas nasogástricas, por ser o método mais comum de acessar o sistema gastrointestinal. Trata-se de um estudo descritivo realizado mediante revisão bibliográfica, disponíveis na literatura pertinente, tendo como bases de dados Google acadêmico e Scielo. O Transplante hepático vem sendo uma saída para portadores de hepatopatias em estado grave, onde a nutrição inadequada favorece o agravamento do quadro patológico, ocasionando à desnutrição, que se apresentam comum tanto em pacientes pré-operatório devido a uma alimentação deficiente, como também no pós-operatório, proveniente das insuficiências hepáticas.

**Palavras-chaves:** Hepatopatias, Transplante Hepático, Deficiências Nutricionais.

### INTRODUÇÃO

O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano, sendo considerado também, como a maior glândula do organismo, atuando tanto de forma exócrina, onde o mesmo libera secreções em superfícies externas, como também atua de forma endócrina, na qual substâncias são liberadas no sangue e vasos linfáticos. Por conseguinte, o fígado apresenta diversas funções importantes para organismo, com destaque para a metabolização e armazenamento de nutrientes, síntese de proteínas do plasma, filtração sanguínea e secreção biliar (CAMPOS, 2013).

Salviano (2007), em seu estudo com 43 pacientes adultos submetidos ao transplante hepático, com prevalência do sexo masculino e idade média 52 anos, evidenciou que a etiologia da maioria dos pacientes transplantados, era a cirrose hepática, que consiste em uma maior proporção de tecidos cicatrizantes no fígado e insuficiências relacionadas.

O transplante de fígado vem sendo a melhor forma de tratamento para pacientes diagnosticados com alguma patologia hepática avançada, como por exemplo, a cirrose, insuficiência hepática fulminante e carcinoma hepatocelular. No entanto, o transplante hepático passou por diversas modificações e descrições científicas, até ser realizado pela primeira vez em seres humanos (JÚNIOR, 2015).

O primeiro transplante de fígado realizado com sucesso no mundo, adveio em 1º de março de 1963, em uma criança com 1 ano de idade, apresentada com carcinoma hepatocelular. Procedimento realizado pelo médico e pesquisador estadunidense, especialista em transplantes de órgãos, Dr. Thomas Starzl (STARZL, 1963).

A maioria dos pacientes que se encontram neste quadro patológico, apresentam alterações nutricionais significativas favorecendo o aumento da possibilidade de morbidade e mortalidade (VOGT, 2002).

A desnutrição em pacientes no pré-operatório é altamente evidenciada, devido a complicações hepáticas como, a diminuição de síntese proteica, armazenamento de nutrientes, entre outros que acabam influenciando diretamente no estado nutricional dos mesmos. A predominância de desnutrição pode variar de 10% a 100%, de acordo com os parâmetros analisados como, nível de comprometimento do fígado, etiologia da doença hepática, entre outros (VOGT, 2002; CAMPOS, 2002; COLLE, 2004).

Leitão et al. (2003) afirma que, em seus estudos com 32 pacientes entre homens e mulheres com idade média de 48 anos, inscritos no programa de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, evidenciaram na avaliação nutricional que cerca de 28,13% dos pacientes do programa, apresentavam desnutrição leve e 34,37% estavam moderadamente ou gravemente desnutridos.

DiCecco et al. (1989) realizaram uma análise retrospectiva em 74 pacientes do sexo masculino e feminino, submetidos a transplante hepático, onde os mesmos foram subdivididos nas seguintes categorias: Hepatite crônica ativa, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária e hepatite aguda ou subaguda. Em seus estudos, concluíram que mesmo com características diferentes, todos os grupos apresentaram desnutrição no pré-operatório, destacando em primeiro lugar, o grupo com hepatite aguda.

Por outro lado, Pikul et al. (2006) comprova em seus estudos que, cerca de 79% dos pacientes pós-transplante hepático, diagnosticaram desnutrição moderada a grave. Necessitando de

ventilação mecânica por um tempo prolongado, ocasionando uma maior permanência dos pacientes na UTI hospitalar.

Assim, o objetivo do presente estudo foi denotar os principais impactos nutricionais em pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, na qual é demonstrado as consequências nutricionais tanto no pré-operatório como também no pós-transplante.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo descritivo realizado mediante revisão bibliográfica, disponíveis na literatura pertinente, tendo como bases de dados Google acadêmico e Scielo. Utilizando como palavras-chaves: Hepatopatias, Transplante Hepático, Deficiências Nutricionais.

Foram analisados 35 artigos originais e de revisão dos últimos 30 anos, e selecionado 26 artigos sem restrições ou limites de idades, nas línguas portuguesa e inglesa que abordassem aspectos relacionados ao transplante de fígado. Durante a análise e seleção dos trabalhos mais relevantes, foram inclusos aqueles que apresentassem aspectos nutricionais referentes ao transplante hepático e excluídos os que não evidenciavam. Inicialmente realizou-se uma análise de títulos e resumos com o propósito de obter artigos potencialmente relevantes para a revisão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Candidatos ao transplante de fígado apresentam um impacto nutricional significativo, com prevalência para a desnutrição tanto no pré como no pós-operatório, onde, autores afirmam que a desnutrição está presente nos pacientes candidatos, independentemente da etiologia da doença hepática (MCCULLOUGH, 1997).

Estudos realizados por GARCIA et al. (2009) avaliaram 159 candidatos sendo 71,1% homens, submetidos a cirurgia de transplante hepático. Onde, observaram que 118 pacientes apresentavam o percentual de desnutrição avaliado pela Avaliação Subjetiva Global (ASG) de 74,7%, sendo 33 deles, em desnutrição grave.

A etiologia da desnutrição nos hepatopatas pode ser ocasionada por diversos fatores, sendo os principais: redução de ingestão calórica e de nutrientes, absorção intestinal inadequada e alterações metabólicas.

Também é relacionada às alterações hormonais como, hiperinsulinemia, resistência à insulina, aumento dos níveis de glucagon, cortisol e do hormônio do crescimento (GH). A modificação do metabolismo dos macros e micronutrientes, é proveniente dessas alterações hormonais (CAMPOS, 2013).

O carboidrato é o principal macronutriente fonte de energia humana, sendo classificados como monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos. Durante a absorção deste macronutriente, ocorre a liberação de glicose para a corrente sanguínea, mantendo o nível de glicemia constante e fornecendo energia para as células do corpo.

Durante todo período em jejum, o fígado mantém o nível de glicose estável no sangue por meio da glicogenólise e gliconeogênese hepática. (FERREIRA, 2010; SANCHEZ, 2006). No entanto, fatores presentes na doença hepática avançada, como resistência à insulina, alto nível de insulina e glucagon, pode ocasionar um desenvolvimento de tolerância à glicose no paciente. Podendo assim, evoluir o quadro para diabetes mellitus (CAMPOS, 2013).

Após o jejum noturno, pacientes diagnosticados com doença hepática avançada apresentam um aumento significativo da gliconeogênese, oxidação lipídica e catabolismo proteico, devido à redução de glicogênio hepático, favorecendo o emprego das gorduras como principal fonte de energia (FERREIRA, 2010; HASSE, 2005).

No entanto, as proteínas são macronutrientes que apresentam diversas funções fundamentais no organismo, sendo agrupadas como catalisadores enzimáticos e proteínas estruturais. São compostas por aminoácidos, esses classificados como essenciais, não essenciais e condicionalmente essenciais.

Uma das principais funções do fígado, é a metabolização dos aminoácidos para suas necessidades e tecidos periféricos. Participando de forma ativa na formação da gliconeogênese como também na síntese de proteína plasmáticas e hormônios. Em patologias hepáticas agudas e crônicas, o metabolismo proteico sofre alterações devido à redução da massa do fígado, derivação porto sistêmica e alterações hormonais ligadas ao metabolismo proteico muscular (FERREIRA, 2010).

O nível de catabolismo proteico é elevado principalmente em cirrose, na qual, as deficiências de proteínas são aumentadas conforme a patologia hepática progride. Essas alterações podem estar presentes no metabolismo, favorecendo a oxidação da leucina. (CAMPOS, 2002) Assim, há evidência no aumento da proteólise, interferindo nas reservas de gorduras nesse paciente e diminuindo a síntese de ácidos graxos (CAMPOS, 2013).

Classificados como óleos e gorduras, os lipídios são moléculas orgânicas insolúveis em água, presente tanto no reino animal quanto no vegetal, composto por ácidos graxos, que se classificam em saturados e insaturados. Os lipídios apresentam diversas funções importantes para o organismo, como armazenamento energético, absorção de vitaminas lipossolúveis, isolante térmico, antioxidante, entre outros.

O fígado é considerado o órgão mais importante para a produção de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), no entanto, o comprometimento da sua função pode evoluir o quadro do paciente para uma deficiência grave de AGPI (BRIEN,2008; ZAINA, 2009). Pacientes com doenças hepáticas avançada, apresentam deficiência na concentração plasmática de ácidos graxo de modo geral, além da redução de frações lipídicas insaturadas no plasma (CAMPOS, 2002).

A administração de refeições devem ser preferencialmente por via oral (VO), refeições essas distribuídas em pequenas porções, para serem bem toleradas. Caso não seja possível o paciente realizar a refeição por VO, o suporte nutricional será desempenhado pela via enteral com o auxílio da sonda nasogástrica ou nasojejunal com diâmetro pequeno (CAMPOS, 2013).

A nutrição por via enteral, é um método eficaz para o fornecimento de nutriente a pacientes que estão impossibilitados de engolir ou comer de modo adequado. Pacientes que necessitam da nutrição enteral, geralmente recebem a alimentação por sondas nasogástricas, por ser o método mais comum de acessar o sistema gastrointestinal.

Le Cornu et al. (2000) desempenharam um estudo prospectivo com 42 candidatos a transplante hepático, onde, receberam suplementação enteral (740kcal) além da dieta oral convencional e o grupo-controle que receberam apenas dieta VO. Os pacientes que foram suplementados via enteral, apresentaram um melhor desempenho na dinamometria e circunferência muscular no braço.

Em contrapartida temos a nutrição parenteral (NP), indicada aos candidatos submetidos a transplante hepático que tenham alguma disfunção gastrintestinal ou dificuldades de absorção intestinal.

Todavia, a NP poderá agravar a insuficiência hepática a longo prazo através de complicações, como infecção, distúrbios hidroeletrólíticos e hiperglicemia. (CAMPOS, 2013).

Qiu et al. (2009) analisaram o efeito da nutrição parenteral suplementada com dipeptídeo alanil-glutamina em pacientes diagnosticados como cirróticos que foram submetidos a transplante de fígado. O grupo que recebeu imunomodulador, teve níveis de pré- albumina aumentados e aumentou significativamente o prognóstico nutricional.

Wicks et al. (1994) realizaram um estudo comparativo entre a tolerabilidade da nutrição enteral e parenteral no pós-transplante hepático. Na qual, 24 pacientes foram analisados, sendo que 14 receberam nutrição enteral e 10 a NP. Concluíram que a alimentação enteral no pós-transplante hepático, é superior e tão eficaz para manter o estado nutricional quanto a NP.

Segundo Hasse (2005), o candidato ao transplante de fígado evidencia alterações nutricionais e distúrbios metabólicos significativos no pós-operatório imediato. Além das alterações nutricionais preexistentes, devido as doenças hepáticas, estresse da cirurgia, terapia imunossupressora e disfunções renais, também é diagnosticado o catabolismo proteico proveniente da patologia hepática que ocasionou o transplante (PAROLIN, 2002; LOWELL, 1996).

O impacto da cirurgia ocasiona a liberação de cortisol e mediadores inflamatórios que ocasionam o catabolismo de glicogênio, lipídios e proteínas, liberando glicose, aminoácidos e ácidos graxos livres no sangue. No pós-operatório (PO) imediato do transplante de fígado, é analisado um aumento significativo do catabolismo proteico devido à elevação da frequência de excreção urinária de nitrogênio.

Pelo fato da grande perda de nitrogênio, para os pacientes que receberam um novo órgão hepático, se faz necessário receber no pós-transplante imediato, 1,3 a 2g de proteínas/kg de peso/dia (SANCHEZ, 2006; HASSE, 2005).

No PO imediato, a necessidade energética do candidato ao transplante não é aumentada significativamente, assim, é necessário um adicional calórico de 15% a 30% sobre o GEB (Gasto energético basal) calculado. Os carboidratos fornecem cerca de 70% das calorias, onde, a presença de hiperglicemia é frequentemente evidenciada após o transplante. A imposição lipídica varia de 20% a 30% do total do aporte calórico. Já a necessidade de micronutrientes e minerais como, cálcio, magnésio, vitaminas do complexo B, entre outras, baseia-se na RDA (Ingestão diária recomendada) (HASSE, 2005; ZAINA, 2009; WEIMANN, 2006).

A ingestão nutricional diária recomendada no pós-transplante de fígado pode ser iniciado por via oral, onde, a maioria dos pacientes estão aptos para iniciar alimentação VO após 2 a 3 dias do pós-operatório. No entanto, pacientes que ainda não estão aptos a ingerir refeições via oral, são candidatos á nutrição enteral. Nutrição esta, que apresenta uma redução significativa dos índices de infecções no pós-operatório, além da redução do tempo hospitalar e complicações a nível metabólico (SANCHEZ, 2006; WEIMANN, 2006).

Pode se considerar que, devido á possíveis complicações no PO, o planejamento nutricional inicial podem necessitar de alterações e novas adequações nutricionais. Todavia, se faz necessário o



acompanhamento constante da equipe multiprofissional de terapia nutricional, para adequar e lidar com problemas posteriores. Como por exemplo, o uso de antibióticos que pode ocasionar a redução do apetite e complicações renais (HASSE, 2005).

## CONCLUSÃO

O Transplante hepático vem sendo uma saída para portadores de hepatopatias em estado grave, onde a nutrição inadequada favorece o agravamento do quadro patológico, ocasionando à desnutrição, que se apresentam comum tanto em pacientes pré-operatório devido a uma alimentação deficiente, como também no pós-operatório, proveniente das insuficiências hepáticas. Assim, é recomendado um acompanhamento nutricional para que se mantenha adequado os níveis de nutrientes, evitando possíveis carências nutricionais de micronutrientes, como magnésio, cálcio, potássio, zinco, etc. Como também, para controlar ou inibir o quadro de catabolismo proteico, devido ao estresse pós-cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

- ARANDA-MICHEL, Jaime. Nutrition in hepatic failure and liver transplantation. **Current gastroenterol Reports**. v. 3, n. 4, p. 362-370, jul, 2001. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11894-001-0061-0>>. Acesso em: 21 abr. 2018.
- C, Wicks. et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. **The lancet**. v. 344, n. 8926, p. 837-840, set, 1994. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piis0140-6736\(94\)92824-x/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piis0140-6736(94)92824-x/abstract)>. Acesso em: 21 abr. 2018.
- CAMPOS, ANTONIO CARLOS L. **Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013. p. 521.
- CAMPOS. A C; MATIAS, J E; COELHO, J C. Nutritional aspects of liver transplantation. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. v. 5, p. 111-222, mai. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953656>>. Acesso em: 22 abr. 2018.
- CARVALHO, Daclé Vilma. et al. Diagnóstico de enfermagem de pacientes em pós- operatório de transplante hepático por cirrose etílica e não-etílica. **Esc Anna Nery Rev Enferm**. p. 682-687, dez, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v11n4/v11n4a20.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2018.
- COLLE, I; VAN VLIERBERGHE, H; TROISI, R; HEMPTINNE, B. Transplanted liver:

consequences of denervation for liver function. **The Anatomical Record Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**. n. 280. p. 924-93, set, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15382009>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

DICECCO, S R; WIENERS, E J; WIENERS, R H; SOUTHORN, P A; PLEVAK, D J; KROM, R A. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. **Mayo Clin**. v. 64, p. 95-102, jan, 1989. Disponível em: <<https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/assessment-of-nutritional-status-of-patients-with-end-stage-liver>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

FERREIRA, LG; ANASTÁCIO, LR; CORREIA, MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. v. 13, p. 554-561, set, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20531175>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

GARCIA, Livia et al. Desnutrição e inadequação alimentar de pacientes aguardando transplante hepático. **Revista de Associação Médica Brasileira**. v. 55, n. 4, fev. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302009000400011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000400011)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

PAROLIN, Mônica Beatriz; Francisca Eugênia Zaina; Reginaldo Werneck Lopes. TERAPIA NUTRICIONAL NO TRANSPLANTE HEPÁTICO. **Arq. Gastroenterol**. vol.39 no.2 São Paulo Apr./ june 2002. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-28032002000200009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-28032002000200009&script=sci_arttext)>. Acesso em: 23 abr.2018.

Busuttil RW, Klintmaln GB. **Nutritional aspects of adult liver transplantation**. Transplantation of the liver. 2. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; HASSE, J. 2005. p.491-5.

JUNIOR, Roberto Ferreira Meirelles. et al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. **Einstein**. v. 13, n. 1, mar. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082015000100026&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082015000100026&script=sci_arttext&tlng=pt)> . Acesso em: 20 abr. 2018.

LOWELL, JA. **Nutritional assessment and therapy in patients requiring liver transplantation. Liver Transplant Surgery**. p. 78-88. 1996. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032002000200009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032002000200009)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

MCCULLOUGH, AJ; BUGIANESI, E. Protein calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. **Am J Gastroenterol**. p. 734-738, mai, 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149179>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

O'BRIEN, Alastair; WILLIAMS, Roger. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. **Gastroenterology**. v. 134, p. 1729-1740, mai, 2008. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)00226-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)00226-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)>. Acesso em: 21 abr. 2018.



PIKUL, Jill; SHARPE, Michael D; LOWNDES, Rute; GHENT, Cameron N. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. **Transplantation**. v. 57, p. 469-472, fev, 1994. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piiS0140-6736\(94\)92824-x/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/piiS0140-6736(94)92824-x/abstract)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

SALVIANO, Marcia Eller Miranda. Transplante hepático: diagnósticos de enfermagem segundo a Nanda em pacientes no pós-operatório na unidade de internação [dissertação de mestrado] Belo Horizonte (MG): **Escola de Enfermagem /UFMG**. p. 138. 2007. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/GCPA-75PNNQ>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

SANCHEZ, Antonio J; ARANDA-MICHEL, Jaime. Nutrition for the Liver transplant patient. **Liver Transplantation**. v. 12, p. 1310-1316, jun, 2006. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lt.20894>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

Starzl TE. **History of liver and other splanchnic organ transplantation**. In: Busuttil RW, Klintmalm GB. Transplantation of the liver. Philadelphia. WB Saunders; 1963. p. 3-18. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2634660/>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

VOGT, David P; J.MICHAEL Henderson; CAREY, William D.; BARNES, David. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. **Surgery**. v. 132, n. 4, p. 775-780, mar, 2002. Disponível em: <[https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(02\)00160-5/abstract](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(02)00160-5/abstract)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

WEIMANN, A. et al. Espen guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. **Clinical Nutrition**. v. 25, p. 224-244, jan, 2006. Disponível em: <[espen.info/documents/ensurgery.pdf](http://espen.info/documents/ensurgery.pdf)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ZAINA, Francisca Eugênia et al. **Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas**. 1.ed. Curitiba: Bruma; 2009. P.249-62

LEITÃO, et al. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. **Rev Assoc Med Bras** 2003; 49(4): 424-8. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/ramb/v49n4/18343.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2018