

PARACOCCIDIOIDOMICOSE DUODENAL: UM ACOMETIMENTO RARO

**Spencer VAICIUNAS¹; Bruno Henrique Durães de SÁ²; Carla Lima RIBEIRO²;
Guilherme Augusto Vassoler PANUCI²; Henrique Grécia ESTRELA²; Marianna
Boaventura MANFROI^{2*}**

1. Hospital de Base Ary Pinheiro, Porto Velho, Brasil.

2. Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, Brasil.

*Autor Correspondente: mariannamanfroi@hotmail.com

Recebido em: 30 de julho 2019 - **Aceito em:** 04 de dezembro de 2019

RESUMO: A Paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose causada pelas espécies *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides lutzii*, *Paracoccidioides americana*, *Paracoccidioides restrepiensis* e *Paracoccidioides venezuelensis* com alta incidência na América Latina. A infecção ocorre através da inalação de conídios ou micélios presentes em solos contaminados. O órgão mais acometido é o pulmão, mas a disseminação via linfo-hematogênica permite focos secundários. O acometimento do trato gastrointestinal é incomum e geralmente afeta o jejuno, íleo terminal, apêndice e cólon ascendente. O comprometimento duodenal é raro, encontrado em apenas 3% dos casos. O objetivo dessa revisão é reunir características da doença, a fim de elucidar e analisar seus pontos mais importantes a partir de bibliografias já publicadas. Foram utilizados 20 artigos encontrados em sites e revistas acadêmicas a partir das palavras-chaves "paracoccidiodomicose duodenal", "intestino" e "paracoccidiodomycosis", "duodenum", "enteropathy" e "intestine", com critério de exclusão para artigos publicados antes de 2008. Os principais achados foram: residência em areal rural e ocupação agrícola como fatores de risco; apresentação clínica em forma aguda/subaguda e crônica. Constata-se que pela falta de pesquisas referentes ao acometimento gastrointestinal pela PCM, este tema permanece pouco elucidado e necessita de mais estudos para melhor compreensão de sua evolução clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Paracoccidiodomicose. Duodenopatias. Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A Paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelos fungos termodimórficos *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restrepiensis* e *P. venezuelensis*, que têm alta incidência na América Latina, especialmente em áreas rurais. Os fungos em temperatura ambiente estão na forma de micélio, porém em temperatura de 35° C a 37° C modificam a sua estrutura adquirindo a morfologia de levedura, forma patogênica da doença, apresentada com duas principais manifestações clínicas: aguda/subaguda e crônica (NEVES-SILVA et al., 2018; VERMELHO et al., 2015; TABORDA et al., 2015; MARQUES et al., 2013; BOCCA et al., 2013).

Apesar de ser uma doença subnotificada, estudos apontam que 80% dos casos de infecção por paracoccidiodomicose ocorrem no Brasil, sendo o restante distribuídos entre Bolívia, Venezuela, Colômbia e Equador. A

paracoccidiodomicose tem alta prevalência no sexo masculino principalmente entre 30 a 60 anos, sendo que a proporção de infectados entre homens e mulheres muda de acordo com a faixa etária (VERMELHO et al., 2015; MENDES et al., 2017). Enquanto na pré-adolescência a proporção é equivalente (1 homem:1 mulher), na vida adulta, essa razão é desproporcional (13 homens: 1 mulher) (MENDES et al., 2017). Quanto a sua letalidade, é a primeira no ranking de mortalidade por micose sistêmica em imunocompetentes no Brasil e a oitava doença infecciosa crônica mais frequente no Brasil (BERNARDES FILHO et al., 2018; BOCCA et al., 2013).

A infecção ocorre através da inalação de conídios ou micélios presentes em solos contaminados no meio rural (ALVARENGA et al., 2016). Apesar do pulmão ser o órgão mais acometido, podem ocorrer focos secundários a partir da disseminação sistêmica por via linfo-hematogênica para linfonodos, glândulas suprarrenais, trato

gastrointestinal, sistema nervoso central, ossos e articulações (MENDES et al., 2017). As manifestações intestinais são raras, representando cerca de 10% a 30% dos casos, geralmente afetando o jejuno, íleo terminal, apêndice e cólon ascendente. Dentre as autópsias realizadas, a infecção duodenal foi descrita em apenas 3% dos casos, evidenciando a raridade no acometimento desse órgão (BERNI et al., 2010; BENARD et al., 2013).

O presente estudo visa o desenvolvimento de uma revisão bibliográfica sobre a paracoccidiodomicose duodenal, buscando reunir características epidemiológicas, microbiológicas, fisiopatológicas e clínicas, a fim de elucidar, descrever e analisar os pontos mais importantes da doença.

MATERIAL E MÉTODO

Para coleta de dados foi utilizado levantamento de artigos e relatos de casos de sites acadêmicos como PubMed e Scielo. Foram escolhidos 20 artigos, sendo 9 nacionais e 11 internacionais, selecionados a partir das palavras chaves "paracoccidiodomicose duodenal", "intestino" e "paracoccidiodomycosis, duodenum, enteropathy, intestine". Os critérios de exclusão foram artigos publicados em anos anteriores a 2008.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Paracoccidiodomicose é uma doença comum na América Latina causada pelo *P. lutzii* - predominante na área central do Brasil - e principalmente pelo *P. brasiliensis*, que possuía como subespécies o S1, PS2, PS3 e PS4, atualmente rearranjados taxonomicamente em novas espécies, sendo S1 a espécie *P. brasiliensis*, PS2 a *P. americana*, PS3 a *P. restrepiensis* e o PS4 a *P. venezuelensis*. Enquanto o *P. brasiliensis* é mais comum na Argentina, Brasil, Peru e Venezuela, o *P. americana* é mais prevalente no Brasil e na Venezuela, o *P. restrepiensis* na Colômbia e o *P. venezuelensis* em uma região da Venezuela (BERNARDES FILHO et al.,

2018; TURISSINI et al., 2017).

Dentre os principais fatores de risco que são apresentados nessa patologia, os que se destacam são localização da moradia em área rural e indivíduos relacionados com a atividade agrícola, já que essa doença está intimamente relacionada ao solo (NEVES-SILVA et al., 2018; MARTINEZ, 2017; MARQUES, 2013). Além disso, há uma desproporção de casos entre homens e mulheres (13:1), explicada tanto pela menor incidência de mulheres em atividades agrícolas quanto pela presença significativa de estrógeno durante a vida reprodutiva. Esse hormônio feminino inibe a transformação da forma conídio ou micélio do *P. brasiliensis* para a forma leveduriforme, mecanismo que explica a proporção equivalente entre o gênero masculino e feminino em estudos de PCM nas crianças, já que a taxa de estrógeno no organismo infantil feminino não é significante antes da menarca (BOCCA et al., 2013; MARTINEZ, 2015; FABRIS et al., 2014; SHANKAR et al., 2011).

Essa doença apresenta-se nas seguintes formas clínicas: aguda/subaguda e crônica. A primeira ocorre em menos de 10% dos casos e tem como característica apresentar-se em pacientes com menos de 30 anos, especialmente em crianças desnutridas. Nessa fase, o fungo terá tropismo pelo sistema monócito-macrófago, tecidos linfoides associados à mucosa intestinal (BERNARDES FILHO et al., 2018; MARQUES, 2013; BOCCA et al., 2013). Suas características clínicas são hipertrofia linfonodal, hepatomegalia e esplenomegalia. Já a forma crônica pode ser unifocal, atingindo apenas um sistema, ou multifocal, com focos pulmonares e cutâneos, afetando principalmente homens entre 30 e 50 anos (MENDES et al., 2017; TABODA et al., 2015; SHANKAR et al., 2011).

Além de atingir os órgãos mais comuns afetados na patologia, como pulmões, fígado e suprarrenais, o *P. brasiliensis* também é encontrado atingindo o trato gastrointestinal, sendo raro os casos de acometimento duodenal (NEVES-SILVA et al., 2018). Dos artigos pesquisados, somente cinco casos

clínicos apresentaram manifestação nessa parte do intestino delgado, em que as sintomatologias foram dor abdominal, geralmente na região epigástrica, diarreia, perda ponderal, náuseas, vômitos, distensão abdominal, linfonodomegalia cervical, subclávia e inguinal, podendo apresentar hepatoesplenomegalia e icterícia (NEVES-SILVA et al., 2018; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017; BERNI et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2009).

O diagnóstico da PCM de acometimento intestinal começa pela suspeita na clínica do paciente, que leva a uma investigação baseada em exames complementares, como os laboratoriais e os de imagem, e a partir de alterações destes, realizam-se a coleta de materiais biológicos e assim, busca-se identificar o fungo através do exame histopatológico (ALVARENGA et al., 2016; NEVES-SILVA et al., 2018; MENDES et al., 2017; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017).

Nos exames laboratoriais, as principais alterações encontradas são anemia normocítica/normocrômica, leucocitose, eosinofilia, velocidade de hemossedimentação aumentada, hipoalbuminemia, aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina, gama GT) e aumento da proteína C reativa, indicadora de inflamação ativa. O exame de imagem mais utilizado é a tomografia computadorizada abdominal, na qual os achados são espessamento da parede intestinal, sugerindo lesões vegetativas; hepatoesplenomegalia, linfonodopatia coalescente e ascite (BERNARDES FILHO et al., 2018; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017; BERNI et al., 2010).

O padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia de lesões no órgão suspeito com posterior avaliação histopatológica através da coloração de hematoxilina-eosina e método de Grocott (BERNARDES FILHO et al., 2018). Na primeira, nota-se hiperplasia do pseudo epitélio, intensa inflamação infiltrativa com a presença de granulomas ricos em células epitelioides e células gigantes, além das formas leveduriformes da PCM. Já na segunda, observa-se a presença de fungos com

esporulação exógena, conhecidas como forma de "mickey mouse", "rodas de leme" ou catenuladas (NEVES-SILVA et al., 2018; BERNARDES FILHO et al., 2018; MENDES et al., 2017; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). No diagnóstico diferencial da PCM digestiva temos a tuberculose, neoplasia, outras micoses e a Doença de Chron (SHIKANAI-YASUDA et al., 2017).

O tratamento da PCM é baseado na administração de itraconazol e sulfametoxazol, mas estudos mais específicos aplicam a recomendação medicamentosa a partir da gravidade da situação do paciente infectado. Segundo essa divisão, os pacientes que apresentam formas leves e moderadas medicam-se com itraconazol ou sulfametoxazol-trimetropim. Já em formas graves, a medicação indicada é desoxicolato de anfotericina B (MENDES et al., 2017; MARQUES, 2013; BOCCA et al., 2013; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). Há também relato de uso de corticoides nesse caso, pois algumas reações inflamatórias prejudicam mais o paciente do que a própria infecção em si (SHIKANAI-YASUDA et al., 2017; BENARD et al., 2012).

Para situações ainda mais específicas, como gravidez, faixa etária e pacientes com insuficiência renal e hepática, os medicamentos indicados passam a ser respectivamente: anfotericina B, itraconazol e outros derivados azólicos, enquanto para crianças sulfonamidas ou itraconazol. (MARQUES, 2013; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017).

Assim como o tratamento medicamentoso é de suma importância, o acompanhamento do estado nutricional do paciente, principalmente o consumo de álcool e o hábito de fumar, e avaliação da situação social também são (MARTINEZ, 2017; MARQUES, 2013).

Há de se informar ao paciente quanto a sua situação, mostrando todos os exames e lesões radiográficas e explicar que o desaparecimento das lesões cutâneas, geralmente ocorre após 2 meses de tratamento e não é indicativo de cura da doença, mas sim a cicatrização de todas as lesões não visíveis que a doença possa ter causado. Essa conduta

é importante para que o paciente não abandone o tratamento, como é recorrente na prática clínica (NEVES-SILVA et al., 2018; MARQUES, 2013).

O controle laboratorial deve ser feito mensalmente nos três primeiros meses. Após isso, a avaliação ocorre trimestralmente até o período de 1 ano, com a execução de testes bioquímicos e sorológicos, além da realização de exames radiológicos durante seis meses no primeiro ano (BERNARDES FILHO et al., 2018).

Foram observados em alguns casos, que apesar da cura clínica e imunológica, determinados pacientes continuaram apresentando hipoalbuminemia significativa. Cintilografia com albumina humana marcada com tecnécio-99 revelaram perda de proteína entérica nos locais onde ocorreram infartamentolinfonodal pela PCM intestinal (BENARD et al., 2013; BENARD et al., 2012).

Para um bom prognóstico da PCM de acometimento intestinal, é necessário que haja um diagnóstico precoce, pois aquele depende da extensão da lesão do órgão acometido, da presença ou não de comorbidades no paciente e do esquema terapêutico a ser utilizado (NEVES-SILVA et al., 2018; MARQUES, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, portanto, que a paracoccidioidomicose duodenal apresenta como área endêmica regiões rurais de países da América Latina e, embora seja uma manifestação rara, é de suma importância como diagnóstico diferencial de patologias com acometimento abdominal. O diagnóstico precoce é de fundamental importância para um bom prognóstico, assim como a presença de comorbidades, adesão ao tratamento e esquema terapêutico adotado.

DUODENAL PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: A RARE INVOLVEMENT

ABSTRACT: Paracoccidioidomycosis (PCM) is a mycosis caused by the species *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides lutzii*, *Paracoccidioides americana*, *Paracoccidioides restrepiensis* and *Paracoccidioides venezuelensis* with high incidence in Latin America. Infection occurs through inhalation of conidia or mycelia present in contaminated soil. The most affected organ is the lung, but dissemination via lymphohematogenesis allows secondary foci. Gastrointestinal tract involvement is uncommon and usually affects the jejunum, terminal ileum, appendix, and ascending colon. Duodenal involvement is rare, found in only 3% of cases. The aim of this review is to gather characteristics of the disease in order to elucidate and analyze its most important points from published bibliographies. We used 20 articles found on academic websites and journals based on the keywords “paracoccidioidomycose duodenal”, “intestino” and “paracoccidioidomycosis”, “duodenum”, “enteropathy” and “intestine”, with exclusion criteria for articles published before 2008. The main findings were: rural beach residence and agricultural occupation as risk factors; clinical presentation in acute / subacute and chronic form. Due to the lack of research on gastrointestinal involvement by PCM, this theme remains poorly understood and needs further studies to better understand its clinical evolution.

KEYWORDS: Paracoccidioidomycosis. Duodenal Diseases. Epidemiology.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, José Alexandre Lopes da Silva et al. Paracoccidioidomycosis in the spine: case report and review of the literature. **Sao Paulo Medical Journal**, [s.l.], v. 134, n. 3, p.263-267, jun. 2016. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151631802016000300263>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2015.02691801>.

BENARD, G. et al. Chronic Paracoccidioidomycosis of the Intestine as Single Organ

Involvement Points to an Alternative Pathogenesis of the Mycosis. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 176, n. 5-6, p.353-357, 28 ago. 2013. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982286>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-013-9699-z>.

BENARD, G. et al. Treatment of severe forms of paracoccidioidomycosis: is there a role for corticosteroids?. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 50, n. 6, p.641-648, ago. 2012. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309459>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2011.654135>.

BERNARDES FILHO, Fred et al. Acute paracoccidioidomycosis with duodenal and cutaneous involvement and obstructive jaundice. **Medical Mycology Case Reports**, [s.l.], v. 20, p.21-25, jun. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105911/>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.01.005>.

BERNI, Aline Dayara de Mendonça et al. Protein-losing enteropathy in paracoccidioidomycosis identified by scintigraphy: report of three cases. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.540-543, out. 2010. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702010000500020>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702010000500020>.

BOCCA, Anamelia Lorenzetti et al. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. **Future Microbiology**, [s.l.], v. 8, n. 9, p.1177-1191, set. 2013. Future Medicine Ltd. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24020744>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.13.68>.

FABRIS, Larissa Rodrigues et al. DECREASING PREVALENCE OF THE ACUTE/SUBACUTE CLINICAL FORM OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS IN MATO GROSSO DO SUL STATE, BRAZIL. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 56, n. 2, p.121-125, abr. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652014000200121>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652014000200006>.

MARQUES, Silvio Alencar. Fungal infections of the mucous membrane. **Dermatologic Therapy**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.243-250, maio 2010. Wiley. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597943>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01321.x>.

MARQUES, Silvio Alencar. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 88, n. 5, p.700-711, out. 2013. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000500700>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132463>.

MARTINEZ, Roberto. EPIDEMIOLOGY OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 57, n. 19, p.11-20, set. 2015.

FapUNIFESP(SciELO). Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652015000800011>.
Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652015000700004>.

MARTINEZ, Roberto. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. **Journal Of Fungi**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.1-3, 3 jan. 2017. MDPI AG. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715958/>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/jof3010001>.

MENDES, Rinaldo Poncio et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. **The Open Microbiology Journal**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.224-282, 31 out. 2017. Bentham Science Publishers Ltd. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29204222>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.2174/1874285801711010224>.

NEVES-SILVA, Rodrigo et al. Unusual Intestinal Involvement by Paracoccidioidomycosis Diagnosed After Oral Manifestation. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 183, n. 6, p.987-993, 16 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29453699>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-018-0250-0>.

OLIVEIRA, FF. et al. Duodenal Paracoccidioidomycosis. **Revista Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v.1, n.3, p. 32-34, 2009. Disponível em:
<<http://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/2154/1294>>. Acesso em 10 de novembro de 2019.

SHANKAR, J. et al. Hormones and the Resistance of Women to Paracoccidioidomycosis. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.296-313, 1 abr. 2011. American Society for Microbiology. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482727>>.
Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00062-10>.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 50, n. 5, p.715-740, 12 jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000500715>.
Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017>.

TABORDA, Carlos. P. et al. PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: CHALLENGES IN THE DEVELOPMENT OF A VACCINE AGAINST AN ENDEMIC MYCOSIS IN THE AMERICAS. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 57, n. 19, p.21-24, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652015000800021>.
Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652015000700005>.

THEODORO, Raquel Cordeiro et al. Genus Paracoccidioides: Species Recognition and Biogeographic Aspects. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.37694-37695, 30 maio 2012. Public Library of Science (PLOS). Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364295/>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037694>

TURISSINI, David A. et al. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. **Fungal Genetics And Biology**, [s.l.], v. 106, p.9-25, set. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602831>>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2017.05.007>.

VERMELHO, Marli Batista Fernandes et al. Abdominal alterations in disseminated paracoccidioidomycosis: computed tomography findings. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.81-85, abr. 2015. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842015000200007>. Acesso em 10 de novembro de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2013.0025>.