

Contaminação em larga escala por Bisfenol-A: estamos conscientes do risco e formas de exposição?

Large-scale contamination by Bisphenol A: are we aware of the risk and forms of exposure?

Oona Tomiê Daronch (<https://orcid.org/0000-0001-8589-7088>)¹

Mariana de Medeiros Lima (<https://orcid.org/0000-0002-1873-6708>)¹

Isabella Gil (<https://orcid.org/0000-0002-0555-0939>)¹

Sofia Simioni Bittencourt (<https://orcid.org/0000-0003-0680-6569>)¹

Vanessa Ingenchki (<https://orcid.org/0000-0001-8623-5211>)¹

Eliane Mara Cesário Pereira Maluf(<https://orcid.org/0000-0002-3060-7351>)¹

Abstract Bisphenol A (BPA) is a substance extensively used in daily life, mainly in plastic materials. This study assessed the exposure of university students to endocrine disruptor BPA, their knowledge about this substance and the damage it causes to human health. This is a cross-sectional descriptive study carried out with 500 students from a University in Curitiba. The sample was selected proportionally to the three major areas of knowledge, and the courses interviewed were drawn at random. Students were asked to fill out an objective questionnaire consisting of three parts: socio-economic, assessment of exposure and knowledge tests. Of the respondents, 91.3% consume food stored in plastic packaging, 90.06% use drinks in this type of container and 84.8% consume canned food/drinks. However, only 19.8% have heard of BPA and 97.2% do not know about the relationship between exposure to BPA and endocrine changes. A high rate of exposure to BPA and a low level of knowledge on the subject was detected. This disproportion highlights the need for more in-depth research on the topic among the Brazilian population, in addition to broadening dissemination of information measures on the issue.

Key words Bis-Phenol A-Glycidyl Methacrylate, Endocrine disruptors, Public health

Resumo O Bisfenol-A (BFA) é uma substância amplamente empregada no cotidiano, principalmente nos materiais plásticos. Este estudo avaliou a exposição de universitários ao disruptor endócrino BFA, o conhecimento dos mesmos acerca dessa substância e dos seus danos à saúde humana. Trata-se de um estudo transversal descritivo realizado com 500 estudantes de uma Universidade de Curitiba. A amostra foi selecionada de forma proporcional as três grandes áreas do conhecimento, sendo que os cursos entrevistados foram sorteados. Aos estudantes aplicou-se um questionário objetivo composto por três partes: socioeconômica, avaliação da exposição e testes de conhecimento. Dos respondentes, 91,3% consomem alimentos armazenados em embalagens plásticas, 90,06% utilizam bebidas nesse tipo de recipiente e 84,8% consomem bebidas/alimentos enlatados. Entretanto, apenas 19,8% já ouviram falar em BFA e 97,2% não sabem sobre a relação entre a exposição ao BFA e alterações endócrinas. Observou-se uma alta taxa de exposição ao BFA e um baixo nível de conhecimento sobre o assunto. Essa desproporção evidencia a necessidade de pesquisas mais aprofundadas sobre o tema na população brasileira, além da ampliação de medidas informativas.

Palavras-chave Bis-Fenol A-Glicidil Metacrilato, Disruptores endócrinos, Saúde pública

¹ Universidade Positivo.
R. Prof. Pedro Viriato
Parigot de Souza, Campina
do Siqueira. 80740-050
Curitiba PR Brasil.
oona.daronch@
yahoo.com.br

Introdução

O Bisfenol-A (BFA), um disruptor endócrino presente nas resinas policarbonadas transparentes duras e no revestimento de embalagens metálicas de alimentos e bebidas tem sido alvo de extensas pesquisas internacionais para a avaliação do seu risco para a saúde, uma vez que o uso generalizado desses recipientes torna a exposição a esta substância amplamente difundida entre os seres humanos.

Além de estar presente em embalagens plásticas como garrafas pet e no revestimento epóxi de alimentos enlatados (dos quais é liberado especialmente após o aquecimento e resfriamento) o BFA também está presente em mamadeiras infantis, chupetas, em alguns equipamentos médicos, em selantes dentários, dentre outros compostos^{1,2}. É um dos produtos químicos mais amplamente utilizado no mundo (mais de 2 toneladas são produzidas ao ano) e diversos estudos avaliando diferentes populações mostraram que a grande maioria da população mundial tem níveis detectáveis de BFA no organismo [92,6% em uma população dos Estados Unidos; 90,7% em uma população canadense e 100% em estudo com crianças alemãs]³⁻⁵. Além disso, em 2003-2004 uma pesquisa conduzida pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dos E.U.A. encontrou níveis detectáveis de BFA em 93% da população acima de 6 anos de idade⁶.

O BFA é caracterizado fisiologicamente como um disruptor endócrino, um grupo de substâncias que age desregulando a ação dos hormônios naturais encontrados no organismo humano⁷. Estudos sugerem que o BFA, um disruptor endócrino xenoestrógeno (que possui atividade estrogênica leve) pode estar relacionado à diversas enfermidades. Entre elas: doenças metabólicas (como diabetes mellitus), obesidade, alterações cerebrais e comportamentais, desordens reprodutivas e do desenvolvimento humano, incluindo alterações na plasticidade cerebral e distúrbios de comportamento e linguagem, sobretudo em crianças, uma vez que durante o período pré-natal e perinatal o organismo materno parece estar mais suscetível às ações do BFA^{8,9}. Além disto, estudos demonstram relação positiva com o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias, especialmente as hormônio-dependentes como neoplasias de mama, útero, ovários, próstata e testiculares¹⁰. Ainda, diversos estudos demonstram o efeito prejudicial do BFA sobre as células pancreáticas, com consequente dano na secreção insulínica, também sugerindo uma ação “obesogênica” da substância ao afetar as funções

metabólicas do adipócito, gerando um estado de resistência insulínica¹¹. Diversos estudos observacionais demonstraram associação positiva entre a exposição ao BFA e um risco aumentado para o desenvolvimento de DM2¹¹.

Devido aos fatores apontados acima, os disruptores endócrinos e o BFA têm sido considerados como uma questão de grande relevância pelos órgãos de saúde pública mundiais. Inclusive levando importantes órgãos de pesquisa em saúde populacional como o NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences – EUA) a iniciarem, desde a década de 1980, diversas investigações sobre o assunto¹².

O presente estudo visa avaliar as taxas de exposição de estudantes de uma Universidade de Curitiba ao BFA e o conhecimento destes alunos sobre este disruptor endócrino e seus efeitos sobre o organismo humano. Tendo em vista a ampla exposição de grande parte da população a esses contaminantes ambientais é de suma importância avaliar o nível desta exposição e o conhecimento dos indivíduos sobre os perigos e danos dessas substâncias¹³.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal descritivo com uma amostra aleatória de 500 alunos das áreas de Humanas, Exatas e Ciências Biológicas de uma Universidade de Curitiba. Para compor a amostra foi feito um sorteio de três cursos de cada área, para os quais foi aplicado um questionário. O questionário era anônimo, autoaplicado e composto por três partes: socioeconômica, avaliação da exposição e testes de conhecimento sobre o BFA.

Para avaliar a taxa de exposição foram realizadas perguntas sobre hábitos de vida como o consumo de alimentos em embalagens plásticas, a ingestão de bebidas armazenadas em embalagens plásticas e/ou enlatadas e, ainda, se tinham o hábito de esquentar ou congelar essas bebidas/alimentos nas respectivas embalagens. Uma vez que a ingestão de água em garrafas plásticas, o acondicionamento de alimentos em recipientes de plástico e o consumo de alimentos e bebidas enlatados aumenta significativamente os níveis de BFA no organismo, especialmente se submetidos a extremos de temperatura, realizou-se a avaliação da exposição com base na observação da adoção desses hábitos^{2,14}.

Para a avaliação do conhecimento foi aplicado um teste composto por perguntas de verdadeiro e falso (incluindo a opção ‘não sei’).

Os critérios de exclusão para o estudo foram recusa no preenchimento do questionário e ausência no período de coleta de dados. Os critérios de inclusão foram indivíduos acima de 18 anos que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a realização da mesma.

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões, e as variáveis categóricas por frequências e percentuais. Para avaliação de possíveis associações foi considerado o teste de Qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

Resultados

Dos 500 estudantes entrevistados, 42,8% eram da área de saúde (com predomínio do curso Medicina), 27,0% da área de exatas (com predomínio do curso Ciências Contábeis) e 30,2% da área de humanas (com predomínio do curso Jornalismo). Esses resultados podem ser visualizados na Tabela 1. A idade média dos acadêmicos foi de 22,26 anos (DP = 4,54), e 62,4% da amostra era do sexo feminino. A média da renda mensal familiar foi de R\$ 8.626,49 (DP = 12282,77) e da renda per capita de R\$ 2.710,91 (DP = 3480,86).

Na amostra estudada, 90,06% apresentou exposição ao BFA através do uso de embalagens plásticas para o armazenamento de bebidas, sendo que em todos os cursos houve essa exposição, sem uma diferença estatística relevante entre eles ($p = 0,237$), como pode ser observado na Tabela 2. Percebeu-se uma frequência maior do consumo de bebidas acondicionadas em embalagens plásticas entre os acadêmicos que estudam à noite (91,7%) em comparação com os do turno integral (81,8%; $p = 0,029$). Em contrapartida, ao avaliar o consumo de alimentos acondicionados em recipientes plásticos, os estudantes da área de exatas foram os que relataram menos consumo (85,9%), conforme mostra o Gráfico 1. Em todos os cursos os estudantes têm por hábito mais frequente o resfriamento de alimentos em embalagens plásticas (média de 48,13%; $p = 0,168$) do que o seu consumo em temperatura ambiente ou aquecida. A maioria dos acadêmicos que respondeu ao questionário apresenta o hábito de usar as embalagens plásticas diariamente (57,3%), ao passo que uma pequena parcela utiliza apenas raramente (6,7%).

Tabela 1. Perfil da amostra estudada.

Variável	Frequência	Porcentagem (%)
Sexo feminino	312	62,4%
Sexo masculino	188	37,6%
Menores ou iguais a 21 anos	277	55,3%
Maiores de 21 anos	216	43,7%
Estudantes da área de Saúde	215	42,8%
Estudantes da área de Exatas	134	27,0%
Estudantes da área de Humanas	151	30,2%
Turno integral	79	15,8%
Turno manhã	205	41,0%
Turno noite	216	43,2%
Mora com a família	426	85,0%
Mora com os amigos	71	14,2%

Fonte: autoria própria.

Tabela 2. Valores de p para as variáveis estudadas, divididas por renda, área do curso e gênero.

Variáveis de interesse (n = 500)	f %	p
Armazenamento de bebidas em embalagens plásticas		0,084
a) Renda Familiar abaixo de 1 salário mínimo	65%	
b) Renda Familiar acima de 1 salário mínimo	78%	
Conhecimento sobre BFA		0,215
a) Renda Familiar abaixo de 1 salário mínimo	12%	
b) Renda Familiar acima de 1 salário mínimo	25%	
Aquecimento dos alimentos em embalagens plásticas		0,216
a) Renda Familiar abaixo de 1 salário mínimo	67%	
b) Renda Familiar acima de 1 salário mínimo	77%	
Conhecimento sobre os disruptores endócrinos		0,948
a) Aluno de ciências biológicas e da saúde	45%	
b) Aluno de outro curso	66%	
Armazenamento de bebidas em embalagens plásticas		0,237
a) Aluno de ciências biológicas e da saúde	12%	
b) Aluno de outro curso	23%	

Fonte: autoria própria.

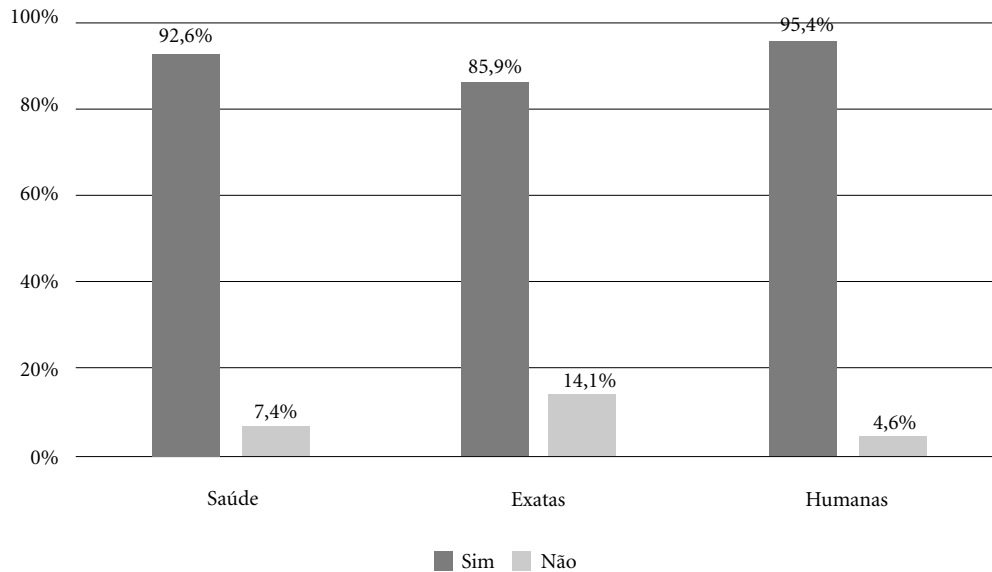


Gráfico 1. Consumo de alimentos armazenados em embalagens plásticas segundo área do curso ($p = 0,032$).

Fonte: autoria própria.

Distribuição do consumo de alimentos em embalagens plásticas e área do curso

Apenas 20% dos indivíduos avaliados já tinham ouvido falar no BFA, com grande homogeneidade entre as três áreas do conhecimento (21,9% das humanas; 21,2% das exatas e 19,5% da saúde). Apesar de a amostra ser constituída em maior parte pelo sexo feminino, não houve associação significativa entre os sexos em relação ao conhecimento sobre os disruptores endócrinos.

Além disso, não houve maior índice de acertos na área da saúde, apesar de esta categoria ter ouvido falar mais em BFA. Na primeira pergunta sobre o conhecimento do questionário, “Os disruptores endócrinos são venenos clássicos que interferem no sistema hormonal”, 91,2% dos acadêmicos da área de saúde e de exatas não sabiam responder ou erraram a alternativa, que era falsa, contra 89,0% da área de humanas. Além disso, com relação à média dos acertos de todas as questões avaliadas, notou-se que 74,37% dos acadêmicos não souberam responder as alternativas e assinalaram a opção “não sei”.

Por fim, percebe-se uma grande discrepância entre a exposição aos materiais que contêm BFA

e conhecimento dos indivíduos acerca do assunto, uma vez que 91,3% da amostra consome alimentos armazenados em embalagens plásticas e 84,8% consome bebidas e/ou alimentos enlatados, porém 97,2% não sabem sobre a relação entre o BFA e alterações endócrinas.

Discussão

A partir da análise dos dados é possível observar que os estudantes da universidade estudada estão altamente expostos às substâncias que contêm BFA (plásticos policarbonados e embalagens com revestimento metálico), uma vez que 90,06% dos entrevistados consomem bebidas acondicionadas em embalagens plásticas e que 57,3% faz esse uso diariamente.

Uma pesquisa realizada pelo departamento de Epidemiologia da Escola de Saúde Pública da Universidade de Harvard demonstrou que, após um período de “wash-out” de uma semana (período em que a amostra não consumiu bebidas acondicionadas em garrafas plásticas), seguido de um período de intervenção de uma semana no qual a maioria das bebidas consumidas pelo grupo avaliado estavam contidas em garrafas plás-

ticas policarbonadas, os níveis de BFA na urina aumentaram em 69% (de 1,2µg/g de creatinina e para 2.0µg/g de creatinina)¹⁵. Esse dado, somado a outras pesquisas de dosagem de BFA na urina, permite inferir que ao menos 90,06% dos estudantes da Universidade estudada estão sendo expostos ao disruptor endócrino BFA através do uso de garrafas plásticas e que grande parte destes (57,3%) estão ainda mais sujeitos aos danos causados pela exposição a esta substância, uma vez que utilizam garrafas plásticas diariamente para acondicionarem suas bebidas.

Além disto, 48,13% da amostra afirma resfriar as embalagens plásticas, tanto de alimentos quanto de bebidas. E, uma vez que existe forte associação entre uma maior taxa de liberação do BFA das embalagens quando resfriadas, a exposição à substância pode estar amplificada nestes estudantes¹⁶.

Esses dados são preocupantes, uma vez que estudos clínicos observacionais em humanos revelam uma ligação positiva entre a exposição ao BFA, avaliada a partir dos níveis urinários da substância, e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo II¹¹. As pesquisas demonstram que o BFA, sobretudo em baixas doses, tem um papel importante em aumentar o risco de desenvolvimento da doença por atuar diretamente sobre as células pancreáticas, induzindo um dano na secreção de insulina e glucagon, além de desencadear a inibição do crescimento celular, apoptose e, ainda, ao agir nas funções de células musculares, hepáticas e do tecido adiposo, induzindo um estado de resistência insulínica¹¹.

Um estudo realizado para avaliar os custos associados ao diabetes mellitus e à obesidade racionalmente atribuíveis aos disruptores endócrinos na União Europeia encontrou que a exposição a essas substâncias contribuiu substancialmente para a obesidade e para o diabetes, com uma probabilidade moderada de custo > €18 bilhões por ano¹⁷. Os pesquisadores ainda afirmam que esta é uma estimativa conservadora e ressaltam a importância do controle da exposição aos disruptores endócrinos na União Europeia. A exposição pré-natal ao O BFA, separadamente, foi identificada como tendo uma probabilidade de 20% a 69% de causar 42.400 casos de obesidade, com um custo associado ao longo da vida de 1.54 bilhões¹⁷. Portanto, a amostra estudada no presente estudo, além de estar exposta ao disruptor endócrino, ainda tem alta probabilidade de vir a ter prejuízos financeiros ou onerar o sistema público de saúde ao longo de sua vida devido a esta exposição.

Além do risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus e obesidade, a exposição ao BFA demonstrou ter associação com doença autoimune da tireoide¹⁸. Ainda, em estudo realizado em ratos, o BFA promoveu significativamente a proliferação de células pituitárias e secreção de prolactina, podendo levar ao desenvolvimento de prolactinoma¹⁹. A substância também foi relacionada com aumento da incidência de neoplasias hormônio-dependentes como câncer de mama, próstata, testículos, ovário e endométrio via receptor de estrógeno- (ER-), ER- (pela sua estrutura fenólica o BFA interage com os receptores de estrógeno) ou por outras vias não genômicas^{18,19}.

Outro estudo, realizado para mensurar os níveis de BFA na urina em mulheres jovens, comparou dois grupos dos quais o grupo da intervenção recebeu uma dieta especial com alimentos enlatados (frutos do mar, carnes vermelhas, milho, feijões, tomates, frutas, e bebidas não alcoólicas) e o outro grupo esteve afastado deste tipo de alimentos (grupo controle) por uma semana²⁰. No início do estudo a média da concentração urinária de BFA não variava significativamente entre os dois grupos (58.3ng/ml comparado a 51.7ng/ml). Após uma semana de intervenção dietética a média de BFA na urina aumentou significativamente nas mulheres do grupo que consumiu alimentos enlatados, subindo para 120.0 ng/ml, enquanto que nenhuma mudança foi observada no grupo controle. Após mais sete dias afastadas de alimentos enlatados o grupo da intervenção diminuiu novamente as suas taxas urinárias de BFA para uma média de 52.2ng/ml²⁰. Na amostra avaliada no presente estudo a exposição à alimentos enlatados foi de 424 acadêmicos (84,8%), e a porcentagem dos que realizam esse consumo diariamente foi de 9,9% (42 alunos), demonstrando alta taxa de exposição à materiais que contêm BFA.

Ademais da alta taxa de exposição, os estudantes demonstram um baixo índice de conhecimento sobre o disruptor endócrino. Quando questionados se já haviam ouvido falar na substância, a maioria dos acadêmicos respondeu que não (78,1% na área de humanas, 78,8% na de exatas e 80,5% na da saúde). Esses dados são ainda mais alarmantes dentro dos estudantes da área da saúde que, no futuro, estarão lidando diretamente com os riscos causados pela exposição ao BFA e a sua possível prevenção.

De um modo geral, esses resultados refletem a alta taxa de exposição e o desconhecimento acerca do BFA, de disruptores endócrinos e dos riscos que eles oferecem à saúde, dentro dos estudantes da Universidade avaliada.

Conclusão

A partir do estudo realizado pode-se observar uma ampla exposição do BFA no meio analisado. Além disto, as respostas no questionário de avaliação do conhecimento explicitam o baixo conhecimento amostral sobre o assunto. Esse estudo evidencia, portanto, a necessidade de se expandir as informações acerca do BFA não apenas entre os estudantes desta universidade, mas também na população como um todo.

Conclui-se, também, a partir da taxa quase nula de conhecimento a respeito dos disruptores

endócrinos nos estudantes da área da saúde, que este tema deve ser mais abordado dentro destes cursos, uma vez que comprovadamente as associações entre a exposição ao BFA e diversas doenças de grande impacto epidemiológico estão comprovadas por estudos científicos.

Desta forma, para sanar a alta taxa de exposição e o conhecimento insuficiente sobre o tema tornam-se necessárias pesquisas mais aprofundadas sobre essa substância na população brasileira, de forma a expandir as informações disponíveis e fazer com que estas se tornem acessíveis tanto ao meio científico quanto ao público leigo.

Colaboradores

As autoras OT Daronch, V Ingenchki, SS Bittencourt, I Gil e MM Lima foram responsáveis por realizar a revisão na literatura acerca do tema, e partir desta, elaboraram o questionário para ser aplicado nos diversos cursos sorteados. Também realizaram a aplicação do questionário acompanhado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A autora EMCP Maluf auxiliou na análise estatística e na revisão do artigo.

Referências

1. National Toxicology Program. *Bisphenol A (BPA)*. Washington: Headquartered at the National Institute of Environmental Health Sciences NIH-HHS; 2010.
2. Matta MHR, Pereira AL, Montagner E, Fortunato GV. Determinação de bisfenol A (BFA) em água mineral por meio de CG/DCE - uma nova proposta de metodologia para análise. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 2012; 71(4):624-629.
3. Calafat, AM, Ye Xiaoyun, Wong LY, Reidy JA, Needham L. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116.1(2008):39-44.
4. Vandenberg, LN. Exposure to Bisphenol A in Canada: Invoking the Precautionary Principle. *Canadian Medical Association Journal* 2017; 183.11 (2011):1265-1270.
5. Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Muller J. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(6):685-692.
6. National Biomonitoring Program. *Bisphenol A (BPA) Factsheet*. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
7. Bila DM, Dezotti M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova* 2007; 30(3):651-666.
8. Santamarta J. A ameaça dos disruptores endócrinos. *Agroecol.e Desenv.Rur.Sustent* 2001; 2(3):18-29.
9. Weissenberger S, Ptacek R, Baker MK, Erman A, Schonova K, Raboch J. ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective - from Medical to Societal Intervening Factors. *Front Psychol* 2017; 6(8):454.
10. Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, Prins GS, Soto AM, Keri RA. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2016; 59:167-182.
11. Provisiero DP, Pivonello C, Muscogiuri G, Negri M, Angelis C, Simeoli C, Pivonello R, Colao A. Influence of Bisphenol A on Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(1):443-445.
12. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). *Endocrine Disruptors*. Washington: National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; 2011.
13. Goloubkova T, Spritzer PM. Xenoestrogênios: o exemplo do bisfenol-A. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(4):323-330.
14. González FG, Minguez E, Soares GB. Caracterização do sistema éter diglicídico do bisfenol A / Poliaminas alifáticas. *Polímeros* 2005; 5(4):261-267.
15. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009; 117(9):1368-1372.
16. Rajasärkkä J, Pernica M, Kuta J, Lašák J, Šimek Z, Bláha L. Drinking water contaminants from epoxy resin-coated pipes: A field study. *Water Res* 2016; 103:133-140.
17. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1278-1288.
18. Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, Prins GS, Soto AM, Keri RA. "A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2016; 59:167-182.
19. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
20. Szybiak A, Rutkowska A, Wilczewska K, Wasik A, Namiesnik J, Rachon D. Daily diet containing canned products significantly increases serum concentrations of endocrine disruptor bisphenol A in young women. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127(4):278-280.

Artigo apresentado em 02/03/2018
 Aprovado em 27/11/2018
 Versão final apresentada em 29/11/2018

