Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com índice de massa corporal normal: etiologia e fatores de risco associados em um hospital terciário

Non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body mass index: etiology and associated risk factors in a tertiary hospital

Luciana Brosina de Leon[1], Smile Calisto da Costa Becker[1], Roberta Cristina Petry[1], Eduardo Ferreira Wink[1], Fabio Lantz[2], Cristiane Valle Tovo[3]

RESUMO

Introdução: A prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está aumentando, inclusive em pacientes não obesos. O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de pacientes com peso normal e com esteatose não alcóolica, determinar a frequência de esteatose primária e secundária e comparar os fatores de risco conforme o índice de massa corporal (IMC). **Métodos:** Estudo transversal que avaliou pacientes com evidência de esteatose em exames de imagem. Foram avaliados dados demográficos, perfil virológico e lipídico, provas de função hepática; os dados foram comparados entre grupos subdivididos de acordo com IMC (<25 e ≥25). **Resultados:** A percentagem de pacientes com esteatose e IMC normal foi de 10,9%. Não houve diferença na prevalência de *Diabetes melitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica ou tabagismo entre os grupos. Causas secundárias de esteatose foram encontradas em 12 pacientes (09 com hepatite C, 01 com doença celíaca, 01 com hepatite autoimune e 01 com hemocromatose). Houve um percentual maior de causas secundárias específicas no grupo com IMC <25. **Conclusão:** Em pacientes com esteatose e sem sobrepeso/obesidade, fatores secundários sempre devem ser investigados.

UNITERMOS: Fígado Gorduroso, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Introduction: *The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing, even in non-obese patients. This study aims to determine the prevalence of normal-weight patients with non-alcoholic steatosis, determine the frequency of primary and secondary steatosis, and compare risk factors according to the body mass index (BMI).* ***Methods:*** *Cross-sectional study that evaluated patients with evidence of steatosis on imaging. Demographics, virologic and lipid profiles, and liver function tests were evaluated; the data were compared between groups divided according to BMI (<25 and ≥25).* ***Results:*** *The percentage of patients with normal BMI and steatosis was 10.9 %. There was no difference in the prevalence of diabetes mellitus type 2, hypertension or smoking between the groups. Secondary causes of steatosis were found in 12 patients (09 with HCV, 01 with celiac disease, 01 with autoimmune hepatitis, and 01 with hemochromatosis). There was a higher percentage of specific secondary causes in the group with BMI <25.* ***Conclusion:*** *In patients with steatosis and without overweight/obesity, secondary factors should always be investigated.*

KEYWORDS: Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome.

[1] Especialista em Clínica Médica. Médico Residente de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).
[2] Médico Gastroenterologista do HNSC, Chefe da Residência Médica de Gastroenterologia do HNSC, Especialista em Clínica Médica.
[3] Professora Adjunta da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Médica do Serviço de Gastroenterologia do HNSC.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um termo amplo que inclui doenças hepáticas caracterizadas por acúmulo hepatocelular anormal de gordura e que não pode ser relacionado ao consumo abusivo de álcool. É a doença hepática mais comum nos Estados Unidos da América (EUA) e no mundo. Estima-se uma prevalência de 20 a 30% na população ocidental e aproximadamente 15% em países asiáticos. Entre os pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) e hiperlipidemia, a prevalência é cerca de 10-75% e 20-35%, respectivamente (1). A forma potencialmente progressiva da DHGNA, a esteato-hepatite não alcoólica, é estimada em 3-5%, sendo que destes, cerca de 20% evoluem para cirrose (2). Histologicamente, pode ser categorizada em fígado gorduroso (esteatose sem dano hepático na forma de balonização de hepatócitos) e esteato-hepatite (inflamação com lesão hepatocelular na forma de balonização, com ou sem fibrose). Considerada uma das causas mais comuns de elevação de enzimas hepáticas e doença hepática crônica nos países ocidentais, sua incidência em crianças e adultos está crescendo rapidamente devido, principalmente, às epidemias de obesidade e à resistência insulínica, estas também associadas à esteatose em pacientes magros (3).

A DHGNA pode ser de origem primária, associada à síndrome metabólica ou secundária. As causas desta são inúmeras, tais como desordens do metabolismo lipídico; uso de medicamentos (tamoxifeno, metotrexate e corticoides, dentre outros); vírus da hepatite C (VHC); doença de Wilson; nutrição parenteral total; doença celíaca (4). A maioria dos pacientes com esteatose apresenta sobrepeso ou obesidade, porém a incidência em pacientes magros é de cerca de 6% (3).

Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de pacientes com peso normal e esteatose não alcóolica, determinar a frequência de esteatose primária e secundária e comparar os fatores de risco que possam ter relação com esteatose hepática conforme o Índice de Massa Corporal (IMC).

MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal cuja casuística constituiu-se de pacientes adultos que apresentam esteatose hepática identificada ao exame de imagem (ecografia ou tomografia computadorizada de abdome) realizado por quaisquer motivos e que não haviam sido investigados previamente. Os pacientes foram incluídos de forma consecutiva, provenientes da Unidade de Internação ou do ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital de atendimento terciário em Porto Alegre, no período compreendido entre março de 2012 e novembro de 2013.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade, peso, altura, circunferência abdominal (CA), cor, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM ou intolerância à glicose e outras comorbidades, bem como o perfil virológico (anti-HCV, anti-HIV e HBsAg), perfil lipídico e glicêmico (colesterol total, triglicerídeos, glicose, insulina), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamiltransferase (GGT). Além disso, foram solicitados exames para excluir outras causas de hepatopatia, tais como fator antinuclear (FAN), saturação de transferrina, ferritina, eletroforese de proteínas.

Nos pacientes com doença hepática sem etiologia definida após avaliação e realização de exames complementares supracitados, foram realizados exames individualizados conforme suspeita clínica, tais como anticorpo antimúsculo liso, antimitocôndria, anti-LKM1, ceruloplasmina e cobre urinário, conforme protocolos preestabelecidos de investigação de doença hepática na prática médica (5). Foram excluídos os pacientes com história de uso abusivo de álcool, definido como uma média de 21 drinques por semana para homens e 14 drinques por semana para mulheres (5). Foram calculados para todos os pacientes o HOMA (*Homeostasis Model Assessment of insulin resistence*) através da fórmula: insulina jejum (mU/mL) x glicose jejum (mg/dL)/405, e o IMC (peso/altura^2), sendo os pacientes divididos em dois grupos, os considerados com sobrepeso/obesidade (IMC≥25) e os sem sobrepeso/obesidade (IMC<25).

O trabalho foi submetido e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) sob número 330.242.

Para análise estatística, variáveis categóricas foram comparadas com teste do qui-quadrado com correção de Yates ou com teste exato de Fischer, quando indicados. Variáveis contínuas foram comparadas através do Teste t de Student, bicaudado. O risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), foi calculado quando indicado. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram avaliados 55 pacientes com esteatose hepática. Destes, 06 (10,9%) tinham IMC normal, e os outros 49 (89,09%) apresentavam sobrepeso ou obesidade.

As características gerais dos dois grupos de pacientes são observadas na Tabela 1.

Houve predomínio do gênero feminino nos dois grupos, sendo que a média de idade também foi semelhante em ambos, não havendo diferença entre os grupos no que tange à ocorrência de DM, HAS ou tabagismo.

O IMC médio nos pacientes sobrepeso/obesos foi de 33,1, considerado obesidade grau 1. Os pacientes do grupo sem sobrepeso/obesidade apresentaram triglicerídeos, GGT e o índice de HOMA com valores significativamente menores, sendo que os valores médios de ALT e colesterol total não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Pacientes sem sobrepeso/obesidade apresentaram risco 4,08% maior do que os pacientes obesos de etiologia

Tabela 1 – Características dos pacientes.

	Sobrepeso / obesidade (n: 49)	Não obesos (n: 06)	p
Gênero feminino – n (%)	40 (81%)	05 (83%)	0,7
Idade (anos) (média ± DP)	53,6 ± 11,7	57,67 ± 4,6	0,13
IMC (média ± DP)	33,1 ± 4,3	22,1 ± 2,3	< 0,01
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	104,5 ± 9,52	87,16 ± 6,52	< 0,01
Tabagismo (%)	13 (26,5%)	02 (33%)	0,52
HAS – n (%)	27 (55%)	03 (50%)	0,57
DM – n (%)	18 (36,7%)	02 (33%)	0,62
Colesterol total (mg/dL) (média ± DP)	207 ± 44	193 ± 18	0,17
Triglicerídeos (mg/dL) (média ± DP)	169 ± 122	90 ± 44	< 00,1
ALT (IU/L) (média ± DP)	52 ± 37	40 ± 15	0,16
GGT (IU/L) (média ± DP)	95 ± 155	46 ± 61	0,026
HOMA – IR (média ± DP)	5,52 ± 4,8	3,34 ± 1,28	0,024

IMC (Índice de Massa Corporal); HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica); DM (Diabete *mellitus*); ALT (Alanina Aminotransferase); GGT (Gama Glutamiltransferase); HOMA (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistence*).

secundária para esteatose (IC 95% 1,7 - 9,5); p 0,013. Etiologia específica para esteatose (fígado gorduroso secundário) foi encontrada em 04 (66%) pacientes sem sobrepeso/obesidade contra 08 (16,3%) pacientes obesos.

Dentre os 06 pacientes não obesos avaliados, 02 (33,3%) tiveram diagnóstico posterior de VHC, 01 (16,6%) diagnóstico de doença celíaca e 01 (16,6%) com HAI. Os dois pacientes com IMC <25 com DHGNA eram diabéticos.

No grupo de pacientes com sobrepeso/obesidade, 07 (14,28%) obtiveram diagnóstico de VHC e 01 paciente com diagnóstico de hemocromatose. Dentre os pacientes portadores de VHC, 04 (44,4%) eram genótipo 3, 04 (44,4%) genótipo 1 e 01 (11,1%), genótipo 2.

DISCUSSÃO

A DHGNA contém em seu espectro esteatose hepática, esteato-hepatite, fibrose e cirrose hepática (6). É fator de risco independente para doença cardiovascular, além de estar relacionada ao aumento de mortalidade por todas as causas e por doenças relacionadas ao fígado. A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática e não apresenta alterações em exames laboratoriais do perfil hepático. Também é fortemente relacionada com resistência insulínica e síndrome metabólica, sendo este um forte preditor de progressão para esteato-hepatite (7). Na presente casuística foi observado que mais de 30% dos pacientes avaliados eram diabéticos e mais de 50% eram hipertensos.

O presente estudo encontrou um caso de hemocromatose hereditária no grupo dos pacientes com sobrepeso/obesidade. Vários estudos mostram resultados conflitantes relacionando a presença de mutações dos genes C282Y e H63D e o desenvolvimento de DHGNA. A sobrecarga de ferro tem sido demonstrada nos pacientes com DHGNA e poderia contribuir para sua patogênese e progressão, através da influência no metabolismo lipídico e da glicose, levando à resistência insulínica, um fator-chave na patogênese da esteatose. Em uma meta-análise realizada em 2011 envolvendo 16 estudos de caso-controle e 14 estudos de caso, totalizando 2.610 casos e 7.298 controles, não foi encontrada associação significativa entre as mutações do gene HFE e DHGNA em brancos. Também foi evidenciado que a presença de genótipos com tendência à sobrecarga de ferro (C282Y/C282Y e C282Y/H63D) não aumentou o risco de desenvolver DHGNA comparado aos controles (8). Em pacientes com ferritina e saturação de transferrina elevada, a pesquisa para hemocromatose deveria ser realizada, sabendo-se que pode haver mutações e seu significado é incerto (9).

Sabe-se, também, que tanto o FAN reagente (>1:160) quanto o anticorpo antimúsculo liso >1:40 podem ser encontrados em 21% dos pacientes com DHGNA, sem que tenham associação com doenças autoimunes ou com alterações histológicas. Vuppalanchi *et al.* recrutaram um total de 864 pacientes com DHGNA de dois estudos prospectivos multicêntricos, os quais dosaram autoanticorpos 12 meses após realização de biópsia hepática, evidenciando que os pacientes com autoanticorpos tinham menos esteatose hepática moderada a severa, além de não haver diferenças na inflamação lobular, degeneração por balonização e fibrose avançada, concluindo-se, assim, que os autoanticorpos são frequentemente positivos no pacientes com DHGNA e sem HAI, e sua ocorrência não está associada a padrões histológicos mais avançados. Tais achados chamam a atenção para a possibilidade de diagnósticos equivocados de HAI em pacientes com esteato-hepatite e autoanticorpos positivos (10). Outros estudos têm se demonstrado que a presença de autoanticorpos séricos como o FAN e o antimúsculo liso em pacientes com esteatose tem associação com um maior grau de inflamação e fibrose avançada, levando alguns autores a recomendarem a biópsia hepática em pacientes com DHGNA e anticorpos positivos (11, 12).

No presente estudo, um paciente com IMC <25 apresentava HAI, sem outro fator de risco identificado para esteatose hepática.

Também foi observado que um dos pacientes com IMC< 25 tinha doença celíaca (DC). Sabe-se que a elevação persistente de transaminases é considerada a anormalidade hepática mais comum em pacientes portadores de DC não tratada. O aumento da permeabilidade da barreira intestinal a antígenos intraluminais poderia induzir uma resposta imune contra antígenos encontrados em proteínas hepáticas e/ou contra antígenos crípticos desmascarados pela reação com a gliadina, além de poder promover translocação bacteriana e o desenvolvimento de endotoxemia portal, aumentando o estresse oxidativo em um fígado já esteatótico, causando esteato-hepatite (13). Miele *et al.* demonstraram que a prevalência de supercrescimento bacteriano está correlacionada com a severidade da esteatose, mas não com a presença de esteato-hepatite não alcoólica. (14).

Esteatose pode ser encontrada em até 50% dos pacientes com VHC (15). Todos os genótipos são esteatogênicos, porém o genótipo 3 tem sido associado à maior frequência e severidade no desenvolvimento de esteatose (16). No presente estudo foi evidenciado que 9 pacientes tinham VHC, sendo dois do grupo sem sobrepeso/obesidade.

Sabe-se que a gordura visceral, medida pela circunferência abdominal, tem influência na resistência insulínica e implicação no desenvolvimento de síndrome metabólica, sendo reconhecida como um fator de risco independente para esteatose hepática, independentemente do IMC, tendo boa correlação com o grau de esteatose, tanto em homens quanto em mulheres (17). Tem sido proposto que, onde há excesso de gordura visceral, a taxa de lipólise é maior, o que pode aumentar o fluxo de ácidos graxos livres do fígado para veia porta e aumentar a quantidade de triglicerídeos plasmáticos, o que pode induzir resistência insulínica e esteatose hepática; porém este mecanismo ainda deve ser provado (18). Na presente casuística, os pacientes não obesos apresentaram cintura abdominal normal, indicando que nos casos em que a esteatose não é claramente relacionada à resistência insulínica/síndrome metabólica, há necessidade de investigação adicional de causas secundárias de esteatose.

Na literatura, há diversos estudos relacionando esteatose hepática e obesidade; no entanto, sabe-se que muitos pacientes não obesos também apresentam esta alteração, e a maioria dos estudos sobre este assunto é realizada em países orientais, onde a prevalência de sobrepeso é reduzida em comparação com países ocidentais, porém a taxa de DHGNA nesses países não é menor do que no Ocidente (19). Em um estudo coreano de 2004 (20), o aumento da circunferência abdominal, altos níveis de triglicerídeos e um maior índice HOMA eram associados com a presença de esteatose em pacientes com IMC entre 18-25Kg/m^2. No grupo do sobrepeso, não houve diferença na prevalência de obesidade central em pacientes com e sem esteatose. Os fatores de risco independentes no grupo sem sobrepeso eram sexo feminino, circunferência abdominal, triglicerídeos e HOMA.

Em 2010, a população da Índia foi pesquisada para doença hepática não alcoólica, identificando-se que *Odds ratio* era de 2 para população com IMC de até 25; e de 4,3 para aqueles com IMC ≥ 25 (21). A comparação realizada em pacientes não obesos com e sem esteatose mostrou que aqueles apresentavam mais obesidade abdominal, glicose > 100 mg/dL ou HOMA elevado e um maior conteúdo de gordura corporal (20.9 % *versus* 14 %). Eles também tinham maiores pregas cutâneas de bíceps e subescapulares, embora sem diferença significativa. No Japão, um estudo mostrou que a porcentagem de gordura corporal, triglicerídeos e glicose eram fatores independentes para esteatose, existindo correlação da distribuição de gordura central com o desenvolvimento de DHGNA, principalmente em mulheres (22).

Também no Japão, os pacientes com IMC 20-24 kg/m^2 ou 24-26, mas com relação cintura/altura > 0,5, tinham um *odds ratio* maior do que naqueles com o mesmo IMC, porém com cintura/altura < 0,5 (23).

Vendham *et al.* demonstraram uma prevalência de 27,7% de esteatose em não obesos contra 72,3% em obesos, vendo-se também que naqueles os valores de glicose e HOMA eram menores; mesmo assim, havia aumento de risco de doenças coronarianas (24). Entretanto, os critérios utilizados para definição de não obesos neste estudo são diferentes dos estipulados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), os quais foram utilizados em nosso trabalho.

CONCLUSÕES

No presente estudo, foi observado que o percentual de pacientes com peso normal e esteatose não alcóolica foi de 10,9%, sendo esta taxa maior do que a encontrada na literatura, que é de aproximadamente 6%. Podemos afirmar que nos dois grupos houve um predomínio de mulheres na sexta década de vida sem diferenças estatisticamente significativas na prevalência de DM, HAS e tabagismo. Além disso, nos pacientes com peso normal, houve um percentual maior e significativo de causas secundárias específicas de esteatose hepática.

REFERÊNCIAS

1. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med. 2000; 132:112-7
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T , Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116:1413-9.
3. Andrada PLLA, Tan J. Prevalence of metabolic syndrome among patients with non-alcoholic liver disease. Phil J Gastroenterol 2006; 2:14-18.
4. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. Therap Adv Gastroenterol 2012; 5:199-207.
5.Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological

Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenteroly 2012; 142:1592-609.
6. Mach T. Fatty liver - current look at the old disease. Med. Sci. Monit. 2000; 6:209-16.
7. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L. et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. Am J Gastroenterol 2006; 101:2247-53.
8. Hernaez R, Yeung E, Clark JM, Kowdley KV, Brancati FL, Kao WH. Hemochromatosis gene and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2011 November; 55: 1079-1085.
9. Kowdley K.V. The role of iron in nonalcoholic fatty liver: the story continues. Gastroenterology 2010; 138:817-9.
10. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N et al. Clinical Significance of Serum Autoantibodies in Patients With NAFLD: Results From The Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network . Hepatoloy International 2012, 6: 379-385.
11. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2004; 99:1316-20.
12. Niwa H, Sasaki M, Haratake J, Kasai T, Katayanagi K, Kurumaya H et al. Clinicopathological significance of antinuclear antibodies in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 2007; 37:923-31.
13. Abenavolic L, Milic N, De Lorenzo A, Luzza F. A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. Endocrine 2013; 43:65-67.
14. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009; 49:1877-1887.
15. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic YA, Shiffman ML, Stravitz RT et al. Nonalcoholic fatty liver disease en patients with hepatitis C is associated with features of metabolic syndrome. Am J Gastroenterol 2003; 98:2064-71.
16. Hui JM, Kench J, Farrell GC, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic h hepatitis C infection. J.Gastroenterol. Hepatol 2002; 17: 873-881.
17. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, Kim W, Jung YJ, Yoon JH et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. Journal of gastroenterology and Hepatology 2008;23:900-7.
18. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, ODwyer R, Dore CJ, Goldin RD et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. Gut 2005; 54: 122-7.
19. Das UN. Metabolic syndrome X is common in south asians, but why and how? Nutrition 2002; 18:774-6.
20. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW et al. Significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. Archives of Internal Medicine 2004; 164:2169-75.
21. Das K, Mukheriee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, Dhibar T et al Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. Hepatology 2010; 51:1593-602.
22. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17:1098-105.
23. Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y, Kosaka K. Health risks among Japanese men with moderate body mass index. Internation Journal of obesity and related metabolic disorders 2000;24:358-62.
24. Vendhan R, Amutha A, Anjana RM, Unnikrishnan R, Deepa M, Mohan V. Comparison of Characteristics Between Nonobese and Overweight/Obese Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a South Indian Population. Diabetes Technology & Therapeutics 2013; 12:1-8.

✉ Endereço para correspondência
Luciana Brosina de Leon
Rua Itaboraí, 802/508
90.670-030 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 9316-0565
leon.luciana@yahoo.com.br
Recebido: 23/12/2013 – Aprovado: 29/3/2014