

Cirurgia com neurofisiologia intraoperatória para ressecção microcirúrgica dos gliomas de alto grau de área motora em pacientes desacordados com anestesia geral (*asleep*). Melhor resultado que em pacientes acordados com testes funcionais?

Surgery with intraoperative neurophysiology for microsurgical resection of high-grade gliomas in the motor area in patients asleep with general anesthesia. A better result than that obtained with functional tests in awake patients?

Nadjila Gabriela Santana Sidani¹ , Íris Brock¹ ,
Paulo Henrique Pires de Aguiar¹ 

RESUMO

Introdução: Os gliomas difusos são tumores primários do sistema nervoso central, que, apesar da melhoria das técnicas para os tratamentos, continuam como desafios para a medicina dados os seus padrões dinâmicos de crescimento e comportamento. Atualmente, uma das alternativas de tratamento estudadas pauta-se na porcentagem da ressecção e na área eloquente envolvida. A porcentagem de ressecção é um importante fator prognóstico independente que define a sobrevida nos pacientes. **Objetivo:** Mostrar a casuística da abordagem cirúrgica *asleep* de tumores em área motora. **Método:** Estudo retrospectivo em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica *asleep* de gliomas de alto grau, com monitoração eletrofisiológica intraoperatória somatossensitivo motora, com ressecção dos tipos parcial, subtotal e total, por meio de craniotomia e microcirurgia. A análise dos resultados baseou-se na avaliação da evolução pós-operatória pela Escala de Karnofsky. **Resultados:** Na amostra verificada, pode-se aventar que a técnica operatória *asleep* é segura na abordagem nas áreas motoras. Todos os pacientes que apresentaram déficits evoluíram para óbito em razão do caráter agressivo da doença. **Conclusão:** Pode-se concluir que a técnica operatória *asleep* é segura quanto à abordagem nas áreas motoras, com complicação intraoperatória extremamente baixa e evolução prognóstica a depender da agressividade inicial do tumor.

Palavras-chave: craniotomia; glioma; neurocirurgia; neurofisiologia; anestesia geral.

ABSTRACT

Introduction: Diffuse gliomas are primary tumors of the central nervous system that remain a challenge for medicine, despite improvements in treatment techniques, due to their dynamic patterns of growth and behavior. One of the treatment alternatives currently studied is based on the percentage of resection and the eloquent area involved. The first is an important independent prognostic factor that defines patient survival. **Objective:** To show the casuistry of the *asleep* approach to surgery of tumors in the motor area. **Method:** Retrospective study in patients undergoing *asleep* surgical resection of high-grade gliomas, with intraoperative somatosensitive motor electrophysiological monitoring, of the partial, subtotal and total types, using craniotomy and microsurgery. Results analysis was based on the evaluation of postoperative evolution by the Karnofsky Scale. **Results:** For the verified sample, it can be suggested that the *asleep* operative technique is safe to be employed in the motor areas. All patients who presented deficits died due to the aggressive nature of the disease. **Conclusion:** The *asleep* operative technique has been found to be safe for use in the motor areas, having extremely low intraoperative complications, and its prognostic evolution depends on the initial aggressiveness of the tumor.

Keywords: craniotomy; glioma; neurosurgery; neurophysiology; anesthesia, general.

¹Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil.
Autor correspondente: Paulo Henrique Pires de Aguiar – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Rua Joubert Wey, 290 – Lageado – CEP: 18030-070 – Sorocaba (SP), Brasil.
E-mail: phpaguiar@pucsp.br
Recebido em 26/03/2020. Aceito para publicação em 28/07/2021.



INTRODUÇÃO

Os tumores primários do sistema nervoso central (SNC) são doenças neoplásicas de caráter heterogêneo, considerados a segunda maior causa de morte relacionada a doenças neurológicas.¹ Os gliomas (astrocitomas e oligodendrogliomas) são os tipos malignos mais comuns, sendo os astrocitomas classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de acordo com os seus critérios histológicos e moleculares de grau I até grau IV. Os graus I e II são astrocitomas de baixo grau de malignidade, enquanto os graus III (anaplásico) e IV (glioblastoma multiforme — GBM) são de alto grau de malignidade.²⁻⁴

Os gliomas malignos causam anualmente o total de 2,5% de mortes e são considerados a terceira causa de morte por câncer na idade entre 15 e 34 anos. Os astrocitomas são os mais os mais habituais, e sua graduação ocorre de acordo com as áreas de maior atipia.^{3,5} O acúmulo de achados neoplásicos obtido durante o processo de transformação neoplásica parece refletir a progressão das alterações moleculares.⁴

O GBM é a forma mais agressiva e comum em adultos, que se localiza em 24% dos casos próximo à área motora cerebral.⁵ É encontrado na região frontotemporal, podendo afetar os lobos parietais, mas também pode ser detectado no cerebelo e na medula do tronco cerebral e espinhal. Tem como características a atipia nuclear, o crescimento rápido, a proliferação microvascular, a necrose, a instabilidade genética e a quimiorresistência.⁶ Os gliomas infiltrantes espalham-se ao longo do córtex, de modo que a sua aparência é determinada pela anatomia dos sulcos. Os glioblastomas apresentam-se com padrão de propagação mais subcortical,⁷ e seu poder invasivo também se relaciona à permissividade do tecido nervoso, que não oferece restrições a essa infiltração; somada ao crescimento explosivo, essa invasão ocorre com maior intensidade,⁸ justificando seu pior prognóstico.

Os oligodendrogliomas provêm de células de glia denominadas oligodendrócitos e não têm etiologia clara. Podem ser definidos em baixo ou alto grau e apresentam 3% dos tumores cerebrais primários. São mais comuns em homens do que em mulheres e na faixa etária de 20 a 40 anos. As formas malignas referem-se aos oligodendrogliomas anaplásicos e aos oligoastrocitomas.⁹

Entre os tratamentos, estão incluídas a ressecção cirúrgica e a radioterapia, que têm como objetivos diminuir o efeito de massa, controlar os sintomas, promover citorredução tumoral, obter diagnóstico histopatológico e aumentar as taxas de sobrevida.^{10,11} No entanto, a extensão da infiltração não é precisamente detectada nos exames de imagem, fazendo com que, mesmo com remoção de todo o tumor identificável, os pacientes raramente sejam curados.¹²

Nesse contexto, a abordagem cirúrgica faz-se de extrema importância no tratamento e prognóstico do paciente, sendo a técnica *asleep* uma das escolhas da neurocirurgia. No anatomopatológico, há altas taxas de acometimento em áreas motoras, e é importante a avaliação funcional e a evolução pós-cirúrgica em intervenções. A monitorização neurofisiológica, que vigia a integridade da via neural continuamente associando

métodos como eletroencefalograma, potencial motor muscular, potenciais evocados e somatossensitivos, pode ser de grande valia na abordagem de tumores em áreas eloquentes. As técnicas eletrofisiológicas intraoperatórias permitem hoje mapear o cérebro de uma maneira bem efetiva, sem a necessidade de que o doente fique acordado para a identificação das áreas de mão, braço, perna, tronco, língua.^{11,13} Desse modo, a eletrocorticografia, a estimulação intraoperatória e o uso de *grids* com potencial evocado estabelecido por pontos craniométricos, com captação de resposta em membros, consegue mensurar e aferir a intensidade de estímulo em regiões que concernem à motricidade, área motora suplementar e giro pré-central; e, nos tumores profundos, braço anterior da cápsula interna.¹³

À medida que o número de procedimentos cirúrgicos *asleep* aumenta, torna-se importante avaliar as taxas de eventos adversos e a evolução pós-operatória em pacientes a eles submetidos, em comparação àquelas de pacientes submetidos ao procedimento acordado (*awake*). Assim, é necessário o desenvolvimento de estudos que verifiquem a eficácia e a segurança desses métodos em relação a complicações intraoperatórias e ao desenvolvimento prognóstico do paciente.

Sob essa perspectiva, os objetivos do estudo são mostrar a casuística da abordagem cirúrgica *asleep* de tumores em área motora com monitoração eletrofisiológica intraoperatória, tendo em vista o menor índice de complicações pós-operatórias dessa abordagem, e mostrar a diferença de resultado da cirurgia eloquente entre os hemisférios direito e esquerdo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Paula, em São Paulo (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética — CAAE: 91035018.5.0000.5670). Foi realizada análise de dados coletados em prontuários de pacientes que realizaram neurocirurgia como tratamento tumoral no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017. A amostra consistiu em 17 casos de portadores de gliomas de alto grau submetidos a ressecção cirúrgica *asleep*, no Hospital Santa Paula, com monitoração eletrofisiológica intraoperatória, sendo os tumores categorizados em GBM, astrocitoma anaplásico e oligodendroma anaplásico. Todos os pacientes foram operados e avaliados pelo autor sênior e pela equipe médica do presente estudo. A avaliação de comprometimento funcional pós-operatório foi analisada segundo a Escala de Desempenho de Karnofsky.

Para a análise, foram coletadas informações quanto a idade, sexo, tipo de tumor glial, topografia da lesão, presença ou ausência de déficit intraoperatório, hemisfério cerebral acometido, tipo de ressecção cirúrgica realizada — parcial (PTR), subtotal (STR) e total (GTR), tempo de *follow up*, avaliação prognóstica pela Escala de Karnofsky com um, seis e 12 meses e evoluções com óbito. Para a análise estatística dos resultados, adotou-se significância menor que 5% ($p \leq 0,05$) para a rejeição de hipótese H_0 , mediante os modelos de estatística descritiva e medidas de tendência central e análise de variância.



RESULTADOS

A faixa etária média dos pacientes foi de $54,94 \pm 17,23$, variando entre 19 e 80 anos, com acometimento tumoral majoritário na faixa acima dos 59 anos (58,82%). Há maior prevalência de gliomas no sexo masculino, com 12 pacientes em oposição a cinco do sexo feminino. Quanto à análise anatomopatológica, há prevalência do GBM, com 64,7% do total de pacientes, seguido pelo oligodendroma, com 23,52%, e do astrocitoma anaplásico, com 11,76%. O GBM, por tratar-se de um tumor de características mais agressivas, mostrou-se responsável pela maior parte dos óbitos pós-operatórios, contemplando o percentual de 83,3%.

Quanto ao hemisfério cerebral acometido, houve dominância do direito entre GBM e oligodendroma (54,54 e 75%, respectivamente) e equivalência no astrocitoma anaplásico (50%), com o total de dez tumores gliais afetando o lado direito e sete afetando o lado esquerdo. O acometimento tumoral em área motora foi predominante em 12 dos pacientes contra cinco em área mista (motora e linguagem), sendo 75% dos acometimentos em área motora ocorridos no hemisfério direito. Nos pacientes que tiveram intersecção de acometimento entre área motora e linguagem, o hemisfério esquerdo foi o mais atingido, em 80% dos casos.

As proporções entre os tipos de ressecção foram de 17,64% para PTR, de 29,41% para STR e de 52,94% para GTR. Este mostrou, em porcentagem, ter o menor índice de evolução prognóstica para óbitos, atingindo 16%, contra 50% de óbitos em STR e 33% em PTR. Em relação às complicações intraoperatórias, observa-se índice mínimo, com presença de disfasia e hemiparesia vistas no mesmo paciente e revertidas. Não houve déficits pós-cirúrgicos. O *follow up* médio foi de aproximadamente 12 meses, variando entre três a 36 meses, sendo avaliado e pontuado na Escala de Desempenho de Karnofsky até 12 meses. Considerando-se o prognóstico, o total de 35,29% de pacientes evoluiu com déficit, e a mesma porcentagem evoluiu com óbito.

DISCUSSÃO

A incidência de gliomas na amostra prevalente no sexo masculino corrobora a literatura, em que a incidência em homens chega a ser 40% maior quando comparada à das mulheres. Em se tratando de idade, o GBM acomete principalmente a faixa entre 45 e 70 anos,⁸ os oligodendrogliomas acometem a faixa entre 20 e 40 anos,⁹ e o astrocitoma anaplásico ocorre preferencialmente em homens no intervalo de 30 a 50 anos.⁹

Não houve déficits pós-cirúrgicos, contudo alguns pacientes evoluíram meses depois com comprometimento funcional em razão da agressividade da doença. Os melhores prognósticos, definidos pela Escala de Karnofsky, foram nos casos submetidos a GTR, os quais, após 12 meses, ainda apresentavam Karnofsky médio de 83 (Tabela 1). Enquanto isso, os casos com PTR e STR apresentaram, após os mesmos 12 meses, Karnofsky médio de 33 e 60, respectivamente. Observou-se que todos os pacientes que evoluíram com déficit foram a óbito. No presente estudo, a maior parte das ressecções

foi global (52,94%), e elas apresentaram o melhor percentual prognóstico de maior sobrevida, com apenas 16% de óbitos quando comparadas às outras ressecções. Entretanto, os dados encontrados não obtiveram significância estatística quanto ao melhor prognóstico da ressecção do tipo GTR em relação a PTR e STR ($p = 0,11$ e $p = 0,28$, respectivamente, no 12º mês de *follow up*), em virtude do pequeno número amostral. O mesmo pode ser dito quanto à interface tipo de ressecção e prognósticos com óbito, em que a análise percentual da ressecção GTR revela menor evolução com óbito em relação às outras ressecções, mas também sem significância estatística, com $p = 0,88$ entre GTR e PTR e $p = 0,58$ entre GTR e STR, no 12º mês. Todavia, os achados absolutos corroboram o entendimento prévio da literatura, a qual demonstra melhor prognóstico nos pacientes submetidos a ressecções totais. A ressecção agressiva (GTR), obtida acima de 98%, é capaz de interferir na sobrevida e mostra-se benéfica na medida em que aumenta a eficácia das terapias adjuvantes, enquanto ressecções parciais (PTR e STR) podem aumentar o edema tecidual e conduzir ao maior risco de sangramentos no pós-operatório, além de proporcionar sobrevida semelhante à de pacientes não operados. Entretanto, a abordagem dos gliomas nem sempre

Tabela 1. Escala de Desempenho de Karnofsky média relacionada ao tipo de ressecção.

Escala de Karnofsky PO média	
Tipos de ressecção	Óbito
PTR	
1º mês 0% (n = 3)	93,33 ± 5,77
6º mês 0% (n = 3)	70 ± 23,45
12º mês 66,66% (n = 3)	33,33 ± 57,73
STR	
1º mês 0% (n = 5)	100 ± 0
6º mês 0% (n = 5)	98 ± 4,47
12º mês** 25% (n = 4)	60 ± 45,46*
GTR	
1º mês 0% (n = 9)	100 ± 0
6º mês 0% (n = 6)	91,66 ± 20,41*
12º mês 16,66% (n = 6)	83,33 ± 40,82

PO: pós-operatória; PTR: parcial; STR: subtotal; GTR: total. *Alguns pacientes ainda não atingiram o período alvo de seguimento na data da coleta de dados. ** Houve dois óbitos após o seguimento de 12 meses.



permite a ressecção global, visto que, a depender da área acometida, podem ocorrer novos déficits neurológicos, piorando a morbidade e a qualidade de vida do paciente. O fato de não se ter controle total sobre a área afetada pelo tumor, especialmente quando se trata de área associada à linguagem, pode fazer com que haja maior número de ressecções parciais, o que pode levar a uma recrudescência mais rápida da lesão expansiva, promovendo um índice maior de déficits e óbitos precoces. Os gliomas de alto grau apresentam alta taxa de reincidência e de progressão para graus superiores, sendo fatais na maioria dos pacientes. Eles difundem-se geralmente no tecido cerebral normal, o que exige ressecção cirúrgica de tecido funcional, tornando-os de difícil remoção.¹⁴

Dessa forma, o contrapeso criterioso quanto à análise dos benefícios da cirurgia deve ser realizado ao mesmo tempo em que se visa preservar ao máximo o estado neurológico do paciente. Não obstante, habitualmente, o esvaziamento tumoral é feito do centro da lesão, onde estão as células com vascularização e metabolismo mais precários, estabelecendo-se limites visualmente e com base na experiência do cirurgião. Dessa forma, fica evidente que a estimativa da ressecção por método intuitivo é pouco acurada.^{10,11,15}

Houve evidência de pior Karnofsky médio para as lesões presentes no hemisfério direito, bem como para as lesões que acometiam áreas da linguagem e motora em associação (Tabela 2). Uma vez que o hemisfério cerebral esquerdo está percentualmente mais ligado à linguagem e que a área motora está presente de maneira similar em ambos os hemisférios, espera-se que o pior Karnofsky relacionado ao acometimento da área motora e da linguagem estivesse associado a um dano maior nas lesões em hemisfério esquerdo. O possível conflito existente deve-se ao baixo espaço amostral e ao *follow up* pontuado em Karnofsky ser de 12 meses.

Os dados encontrados evidenciam o GBM como maior tumor responsável pelo acometimento de área motora pura e mista em relação ao oligodendroma e ao astrocitoma anaplásico. O acometimento de área motora para o oligodendroma encontra-se na proporção de 3:1 em relação à mista, e o astrocitoma anaplásico acomete igualmente essas áreas.

A presença de tumor em área motora foi predominante em hemisfério direito, e, nos pacientes que tiveram intersecção de acometimento de área motora e linguagem, o hemisfério esquerdo foi o mais atingido. Isso era esperado pelo fato de a área da linguagem ser preponderantemente associada ao hemisfério esquerdo. Demonstrou-se maior percentil de óbitos nos pacientes com acometimento em hemisfério direito, bem como de lesões em área motora e linguagem. Essa informação ratifica o esperado, tendo em vista que a área da linguagem tem relação direta com o hemisfério esquerdo na maior parte dos pacientes.

CONCLUSÕES

Considerando-se que a única complicação intraoperatória ocorreu em paciente com tumor em área mista, embora com espaço amostral pequeno, em concomitância com dados

Tabela 2. Média de Karnofsky relacionada ao hemisfério acometido e área afetada, separadamente.

Escala de Karnofsky — média	Óbitos
Hemisfério direito acometido	
1º mês 0% (n = 10)	99 ± 3,16
6º mês 0% (n = 8)	92,5 ± 17,52*
12º mês** 28,57% (n = 7)	62,85 ± 46,44*
Hemisfério esquerdo acometido	
1º mês 0% (n = 7)	98,57 ± 3,77
6º mês 0% (n = 6)	85 ± 23,45*
12º mês 33,33% (n = 6)	66 ± 51,63
Área motora pura	
1º mês 0% (n = 12)	98,33 ± 3,89
6º mês 0% (n = 9)	90 ± 20*
12º mês** 25% (n = 8)	67,5 ± 44,96*
Área motora e linguagem	
1º mês 0% (n = 5)	100 ± 0
6º mês 0% (n = 5)	88 ± 21,67
12º mês 40% (n = 5)	60 ± 54,77

*Alguns pacientes ainda não atingiram o período alvo de seguimento na data da coleta de dados. **Houve dois óbitos após o seguimento de 12 meses.

da literatura, infere-se que a ressecção *asleep* é mais segura na abordagem de tumores em área motora, dada a avaliação positiva no intra e no pós-operatório.

Embora estatisticamente não tenham existido resultados significativos, dados percentuais mostraram melhor prognóstico, definido pela Escala de Karnofsky, entre os casos submetidos à ressecção total, que é uma abordagem importante como fator independente de maior sobrevida.

Todos os pacientes que apresentaram déficits evoluíram para óbito graças ao caráter agressivo da doença, especialmente em relação ao glioblastoma multiforme. Houve maior percentil de óbitos nos pacientes com acometimento em hemisfério esquerdo, bem como de lesões em área motora e linguagem. Desse modo, percebe-se que as lesões em hemis-

férico esquerdo, pelo fato de promoverem acometimento em área mista, podem resultar em pior prognóstico.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Mendes GA, Ongaratti BR, Semmelmann Pereira-Lima JF. Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central. *Arq Bras Neurocir Braz Neurosurg*. 2014;33(04):279-83. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1626227>
2. Barbosa ARSO. Craniotomia para ressecção de astrocitoma em área funcional com doente acordado [dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto; 2012.
3. Henrique M, Faria G, Maria R, Helena S, Rabenhorst B. Estratégias auxiliares para graduação dos tumores astrocíticos segundo os critérios histopatológicos estabelecidos pela OMS. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;2(5):401-10. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000500012>
4. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-25; discussion 226-9. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.3.215>
5. Viterbo MB. Astrocitomas do sistema nervoso central: correlação do grau de ressecção tumoral e prognóstico [dissertação]. São Paulo: Hospital Heliópolis; 2008.
6. Bogosavljevic V, Tasic G, Nestorovic B, Jovanovic V, Rakic M, Samardzic M. Surgical treatment of glioblastoma multiforme localized in the motor area of the brain using the technique of cortical electrostimulation. *Turk Neurosurg*. 2012;22(2):135-40. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.3980-10.2>
7. Lopes TG, Castilho-Fernandes A, Tedesco AC. Ampla caracterização do glioblastoma e abordagens terapêuticas. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2012;10(2):12-25. <https://doi.org/10.5892/ruvrv.2012.102.1225>
8. Lucena RDCG, Mello RJV, Lessa JR, Cavalcante GM, Ribeiro M. Correlação clínico-topográfica em glioblastomas multiformes nas síndromes motoras: significados fisiopatológicos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006;64(2 B):441-5. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000300017>
9. Viegas SFJ. Tumor cerebral incidência, diagnóstico e tratamento [Internet]. Faro: Universidade do Algarve; 2010. 35 [acessado em 25 maio 2018]. Disponível em: https://sapiencia.ualg.pt/bitstream/10400.1/4913/1/PROJECTO_SusanaViegas_2010.pdf
10. Shah KB, Hayman LA, Chavali LS, Hamilton JD, Prabhu SS, Wangaryattawanich P, et al. Glial tumors in brodmann area 6: Spread pattern and relationships to motor areas. *Radiographics*. 2015;35(3):793-803. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140207>
11. Badke GL, Panagopoulos AT, Aguiar GB, Veiga JCE. Glioblastoma multiforme em idosos: uma revisão sobre seu tratamento com ênfase na abordagem cirúrgica. *Arq Bras Neurocir*. 2014;33(1):45-51. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1626199>
12. Fonseca CO, Fischer JSG, Masini M, Futuro D, Caetano R, Gattass CR, Santos TQ. Oligodendrogliomas: a genética molecular e o desenvolvimento de estratégia terapêutica adjuvante. *Arq Bras Neurocir: Braz Neurosurg*. 2007;26(1):08-15.
13. Ojemann G. Cognitive mapping through electrophysiology. *Epilepsia*. 2010;51(Suppl. 1):72-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02453.x>
14. Alves P. Abordagem terapêutica de gliomas cerebrais de alto grau [dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2014.
15. Hathout L, Ellingson B, Pope W. Modeling the efficacy of the extent of surgical resection in the setting of radiation therapy for glioblastoma. *Cancer Sci*. 2016;107(8):1110-6. <https://doi.org/10.1111/cas.12979>

Como citar este artigo:

Sidani NGS, Brock I, Pires PH. Cirurgia com neurofisiologia intraoperatória para ressecção microcirúrgica dos gliomas de alto grau de área motora em pacientes desacordados com anestesia geral (*asleep*). Melhor resultado que em pacientes acordados com testes funcionais? *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2020;22(4):163-7. <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2020v22i4a6>

