



Volume 5 - 2023

USO INCORRETO DE IVERMECTINA PROVOCA SURTOS DE ESCABIOSE HUMANA NO BRASIL

Lorena Valdomiro Rodrigues da Silva*; Valdivina Farias*; Érica Benassi-Zanqueta**; Jéssica Men de Campos Salgueiro***¹

Resumo

Este trabalho é uma pesquisa bibliográfica sobre a escabiose humana, uma doença parasitária contagiosa causada por *Sarcoptes scabiei*. Após o início da pandemia do coronavírus, com estudos precoces e rápidos, publicados em artigos e revistas científicas, a ivermectina entrou no protocolo de tratamento para a COVID-19. Em testes feitos em ensaios clínicos descobriram que a ivermectina pode bloquear a replicação do vírus que causa a COVID-19, e com essas informações, a população começou a se automedicar a fim de se prevenir contra a COVID-19, e com isso surgiu a resistência do parasita *Sarcoptes scabiei* ao medicamento ocasionando surtos e escabiose humana no Brasil. Com o propósito de rever como a doença atua, seu diagnóstico e profilaxia para evitar tais complicações, por consequência do uso excessivo a ivermectina se tornou resistente ao parasita *Sarcoptes scabiei* encarregado pela escabiose humana. No Segundo semestre de 2020, foi realizado um teste clínico que identificaram uma ação antiviral da ivermectina contra o vírus SARS-CoV-2, com uma concentração maior que um humano poderia utilizar. Uma pesquisa realizada em Salvador (Bahia) relataram um aumento da venda do medicamento. Com isso, tem-se a necessidade de novos estudos sobre o uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19, pois a população começou um uso descontrolado do medicamento e houve surtos de escabiose no Brasil.

Palavras-chave: escabiose humana, ivermectina, surto, *Sarcoptes scabiei*.

Introdução

A escabiose humana é uma doença parasitária contagiosa causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. É uma doença contagiosa na qual se

¹ *Biomédica. UNIFAMMA, Maringá-Pr.

**Biomédica. Doutora em Ciências Farmacêuticas. UNIFAMMA, Maringá-Pr. E-mail: erica.b.zanqueta@gmail.com.

***Biomédica. Doutora em Biologia Celular. UNIFAMMA, Maringá-Pr.

formam pápulas com eritemas e coceira caracterizada pela infestação cutânea causada pelo ácaro, que possui patas curtas, corpo globoso, ventosas ambulacrárias nos dois primeiros pares de patas. (PASTERNAK,2008)

O parasita se hospeda na superfície da pele onde busca formas de se nutrir com os substratos ali disponíveis. A reprodução do parasita é sexuada e ocorre na pele do hospedeiro, a fêmea forma túneis no tecido e deposita os ovos na epiderme, e eles eclodem em 3 dias e se desenvolvem após 48 a 72 horas, após isso as larvas atingem a vida adulta e o ciclo se repete (RODRIGUES, 2018).

A transmissão é feita a partir do contato pessoal ou de roupas contaminadas, mais comum em países tropicais e subtropicais em desenvolvimento. Devem ter a prevenção e cuidados com o uso de objetos comunitários quando a escabiose é identificada (CLIN- ALERT).

Os sintomas característicos da escabiose são, principalmente: coceira intensa e lesões na pele provocadas pelos túneis que o parasita faz. Esses túneis podem apresentar diferentes colorações na pele, mas, em geral são avermelhados. As lesões acometem mais as regiões do abdômen, cotovelos, punhos, espaço entre os dedos, nos homens pode acometer a região genital, e nas mulheres, o mamilo (DEMARQUE; NUNES, 2019).

Existem vários tipos de sarna humana algumas delas são: a escabiose crostosa, que pode ser chamada também de norueguesa, que são manchas eritomasas escamosas. A escabiose nodular ocorre mais em neonatos e crianças, e é caracterizada por nódulos

eritematosos que envolvem a virilha, axilas e glúteos (RODRIGUES,

2018).

Para o tratamento da escabiose são utilizados medicamentos de uso tópico como pomadas (permetrina), e para aqueles que não respondem ao tratamento tópico são utilizados medicamentos via oral como a ivermectina, e sua posologia ocorre de acordo com o peso corporal do paciente e, geralmente, a administração é de uma única dose. A ivermectina, lactona macrocíclica derivada das averctinas, atua inibindo os canais de cloreto relacionada com o neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA), impedindo a contração e movimentação do parasita, sendo assim paralisando-o. Isso faz com que o parasita morra e seja excretado do organismo. O uso excessivo de ivermectina pode causar náuseas, dores na articulação e nas glândulas linfáticas (SANTIAGO; JANUÁRIO, 2017).

Em 2021 após a pandemia de COVID-19, houve surtos de escabiose no Brasil. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), isso ocorreu pelo uso indevido de ivermectina devido a informações que teria prevenção contra o COVID-19 depois que estudos relacionaram o uso do fármaco contra a COVID-19 (de OLIVEIRA-FILHO *et. al.*, 2021)

No segundo semestre de 2020 foram realizados testes clínicos que identificaram uma ação antiviral a ivermectina contra o vírus SARS-CoV-2. Os ensaios clínicos foram realizados *in-vitro* (fora do organismo vivo) com uma concentração de ivermectina mais alta do que um ser humano poderia utilizar. (CALY *et. al.*, 2020).

Devido ao seu baixo custo, o seu potencial de consumo aumentou em diversos países, as vendas de ivermectina no Brasil passaram de R\$ 44 milhões



Volume 5 - 2023

em 2019 para R\$ 409 milhões em junho de 2020, uma alta de 829% (ROCHA *et. al.*, 2021).

Com a preocupação em prevenir a COVID-19, a população começou a utilizar o medicamento de forma indiscriminada. O fácil acesso à este medicamento, vem provocando a maior resistência de endoparasitas e ectoparasitas como o *Sarcoptes scabiei*. Autores deduziram que o desenvolvimento das resistências foi associado ao uso repetido e inadequado da ivermectina (de OLIVEIRA-FILHO *et. al.*, 2021).

Associa-se a resistência do *Sarcoptes scabiei* a ivermectina, principalmente a fatores regionais relacionados ao aumento de fatores epidemiológicos, pela crise sanitária decorrente da pandemia, a situação de pobreza, baixa escolarização, confinamento de crianças e aumento do compartilhamento de artigos pessoais em ambientes domésticos, aumentando, assim, as afecções cutâneas. (MELO *et. al.*, 2021).

Materiais e métodos

Neste trabalho foi realizado a metodologia de pesquisa qualitativa, uma revisão bibliográfica com uso de artigos científicos, periódicos, revistas científicas publicadas de janeiro de 2005 até maio de 2022 em inglês, português e espanhol. A busca foi obtida através de plataformas online como o “Google Acadêmico”, “Publicações Médicas (PUBMED)”, “The New England Journal of Medicine”, a fim de encontrar trabalhos que apresentem as palavras-chaves associadas e isoladas: “escabiose”, “scabiei”, “ivermectin”, “ivermectina”.

Neste sentido, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: estudos



Volume 5 - 2023

que abordassem a temática, serem disponíveis de forma gratuita e na íntegra, podendo ser na língua portuguesa, inglesa ou espanhola, em contrapartida, foram excluídos aqueles estudos que fugiam do tema.

Resultados e discussão

Desde o início da pandemia de COVID-19 tem-se buscado um caminho para o seu tratamento, foram realizados estudos em laboratório com a ivermectina contra o vírus da SARS-CoV-2. Quando a notícia de que a ivermectina poderia ser uma forma de tratamento foi divulgada, a população começou a se automedicar a fim de se prevenir contra a infecção pelo coronavírus, e isso fez com que em 2020 as vendas do medicamento aumentassem em 829% em relação ao ano de 2019 (MATOS *et. al.*, 2022).

A ivermectina é um medicamento classificado como antiparasitário e que tem como principal mecanismo de ação inibir os canais de cloreto de parasitas helmintos. Portanto, a ivermectina é eficaz no tratamento de doenças como de oncocercose, estrongiloidíase e infecções ectoparasitárias (REIS *et. al.*, 2022).

Logo, diante de seu uso a mesma foi explorada para utilização contra um amplo espectro de vírus e, nesse espectro inclui-se o vírus da COVID-19. Entretanto, por meio dos mais de 60 ensaios clínicos randomizados para o tratamento da COVID-19, obteve-se resultados discordantes e inconclusivos quanto à eficácia da ivermectina durante a pandemia do coronavírus (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020).

Assim vários desses estudos por não possuírem uma credibilidade precisa foram retirados de publicação, já que muitos defensores interpretaram

as evidências, em sua maioria das vezes, de forma distinta da realidade (REARDON, 2021).

Devido à pandemia de COVID-19, diversas pessoas recorreram a metodologias de tratamentos não eficazes, o que incluiu a utilização de ivermectina, para tentar o restabelecimento das condições de saúde (SABAINI et. al., 2022).

Dessa forma, a falta de informação e até mesmo informações relacionadas a estudos científicos precoces, ocasionou a utilização de forma irracional de medicamentos, sobretudo no que diz respeito a automedicação (de OLIVEIRA-FILHO et. al., 2021).

Segundo a OMS, a automedicação é compreendida como um tipo de prática que tem por finalidade a escolha de medicamentos para o tratamento de sintomas ou até mesmo de patologias autodiagnosticadas. Desse modo, sua utilização de forma não adequada, podendo ser indiscriminado ou até mesmo por meio de prescrição *off label*, pode gerar efeitos não desejáveis ao indivíduo, como mascarar a evolução de patologias, além de elevar custos ao sistema de saúde e ao indivíduo (OMS, 1998).

Com isso, a devida autorização para utilização de medicamentos específicos deve ser feita diante da comprovação científica, segundo sua eficácia e segurança, sobretudo no que diz respeito ao principal objetivo terapêutico específico do medicamento (MENESE; MARQUEZ, 2021).

Os estudos preliminares de ivermectina para utilização como um antiviral na COVID-19 demonstrou que, a dose para que se gera-se algum efeito de inibição da replicação do vírus da COVID-19 teria que ser feita a uma

dosagem dez vezes maior do que o quantitativo já aprovado, como uma substância de utilização segura. (CALY *et. al.*, 2020). Desse modo, apesar de ser considerada de forma relativa segura a ivermectina sendo administrada de forma inadequada pode ocasionar em efeitos tóxicos ao organismo. Todavia, ressalta-se que a resposta *in vitro* de estudos científicos nem sempre são reproduzidos da mesma forma que os estudos clínicos *in vivo* (CALELLO; KAZZI; STOLBACH, 2022).

Cientistas brasileiros realizaram uma pesquisa entre 2020 e 2021, publicado na revista The New England Journal of Medicine, onde foi realizado testes com ivermectina em pacientes que testaram positivo para COVID-19. O estudo foi composto com um total de 10.467 pacientes, destes 679 foram escolhidos para receberem ivermectina, 679 receberam placebo, e no restante foram realizados outro tipo de intervenção. A idade média dos pacientes foi de 49 anos, 46% maior que 50 anos; 58% mulheres; 95% “raça mista” (REIS *et. al.*, 2022)

Os pacientes que receberam a ivermectina tomaram uma dose de 400µg por quilograma por três dias, os que receberam placebo tomaram uma cápsula por dia nos regimes de 1, 3, 10 ou 14 dias (REIS, *et. al.*, 2022).

No grupo da ivermectina, 14,7% tiveram resultados primários onde houve uma hospitalização devido ao avanço da COVID-19, já no grupo do placebo esse número foi de 16,3% (REIS, *et. al.*, 2022).

Em conclusão, pacientes com COVID-19 que tomaram a ivermectina, não mostraram redução de serviços de emergência ou hospitalização, então não

houve benefícios sobre o uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19.

Diante a esse cenário de pandemia, o estudo sobre um possível uso da ivermectina para o tratamento de coronavírus, o consumo desse fármaco aumentou no Brasil. Uma pesquisa realizada no município de Salvador, (Bahia) relatou um aumento de compra. Em 2019 a demanda média era de R\$95.000,00, enquanto em 2020 teve um crescimento de 987,7%, o mercado passou a ser de R\$ 12.000.000,00 (FREIRE et. al., 2022).

Com o aumento de pessoas se medicando com a ivermectina de forma indevida, em maio de 2021 houve um surto de escabiose humana no Brasil devido ao uso indiscriminado do medicamento.

Através de um estudo observacional de uma epidemia de escabiose em uma casa de repouso na Holanda, os autores consideram que a resistência à ivermectina pode ter desempenhado um papel importante no contágio e na dificuldade de cuidar de idosos e membros da equipe, concluindo que essa resistência à ivermectina deve ser considerada em situações em que a escabiose não é endêmica e os pacientes continuam a se queixar apesar do tratamento (VAN DEN HOEK et. al., 2008).

Os autores concluem que o desenvolvimento de resistência estava relacionado ao uso repetido e inadequado de ivermectina. Ele observou que, embora o debate sobre a resistência ao tratamento da sarna tenha decrescido, esses casos são regionalmente limitados e ainda faltam evidências abrangentes. Finalmente, é ainda relatado que o uso pesado de ivermectina resultou em resistência a outros parasitas (ROSUMEK; NAST; DRESSLER, 2018).



Volume 5 - 2023

Conclusão

Desse modo, concluiu-se que a população começou o uso descontrolado de ivermectina com a finalidade de se prevenir contra o coronavírus, e com isso houve um surto de escabiose no Brasil. Com isso, tem-se a necessidade de novos estudos sobre o desenvolvimento de resistência ao *Sarcoptes scabiei* à ivermectina, a fim de esclarecer, levar conhecimento e informações para a população, e descobrir se existe a ligação entre a resistência à escabiose após exposição ao uso excessivo de ivermectina, a fim de comparar para possibilitar a detecção de resistência à escabiose.

Incorrect use of ivermectin causes outbreaks of human scabies in Brazil

Abstract

This work is a bibliographic research on human scabies, a contagious parasitic disease caused by *Sarcoptes scabiei*. After the onset of the coronavirus pandemic, with early and rapid studies, published in articles and scientific journals, ivermectin entered the treatment protocol for COVID-19. In tests carried out in clinical trials, they found that ivermectin can block the replication of the virus that causes COVID-19, and with this information, the population began to self-medicate in order to prevent themselves against COVID-19, and with that, the resistance of the virus emerged, parasite *Sarcoptes scabiei* to the drug causing outbreaks of human scabies in Brazil. In order to review how the disease works, its diagnosis and prophylaxis to avoid such complications, as a result of excessive use, ivermectin has become resistant to the parasite *Sarcoptes scabiei* responsible for human scabies. In the second half of 2020, a clinical test was carried out that identified an antiviral action of ivermectin against the SARS-CoV-2 virus, with a higher concentration than a human could use. A survey carried out in Salvador (Bahia) reported an increase in the sale of the drug. With this, there is a need for further studies on the use of ivermectin for the treatment of COVID-



Volume 5 - 2023

19, as the population began to use the drug uncontrolled and there were outbreaks of scabies in Brazil.

Keywords: human scabies, ivermectin, outbreak, *Sarcoptes scabiei*.

Referências

- ARAÚJO, A. P. F. D. (2021). Uso off-label da ivermectina na COVID-19 (Bachelor's thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte). Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/33353>. Acesso em: 26 de out de 2022.
- CABELLO, D. P., KAZZI, Z., STOLBACH, A. (2022). American college of medical toxicology (ACMT) cautions against off-label prescribing of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19. Journal of Medical Toxicology, 18(1), 69-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8744041/>. Acesso em: 26 de out de 2022.
- CALY, L.; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G.; JANIS, D. A.; WAGSTAFF, . M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral research, 178, 104787. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251768/>. Acesso em: 22 de set de 2022.
- COUTINHO, H. F. A.; TEIXEIRA, E. R. (2020). Medidas de prevenção e controle de escabiose: revisão integrativa da literatura. Research, Society and Development, 9(10), e1119108360-e1119108360. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/8360-Article-118170-1-10-20200920.pdf>. Acesso em: 25 de out de 2022.



Volume 5 - 2023

DEMARQUE, S. S.; NUNES, C. P. (2019). Escabiose: as possíveis complicações e estratégias de intervenção. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, 1(2). Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudemental/articloe/view/1625/652>. Acesso em: 12 de out de 2022.

DERMOCLIN. Escabiose ou sarna. Dermoclin, 7 de dez de 2018. Disponível em: <https://dermoclin.cv/2018/12/07/laboratory-test-2/>. Acesso em: 15 de set de 2022.

OLIVEIRA-FILHO, A. D.; NASCIMENTO BEZERRA, L. T. C.; SILVA ALVES, N.; NEVES, S. J. F. (2021). Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. Research, Society and Development, 10(10), e414101018991-e414101018991. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/18991-Article-234192-1-10-20210815.pdf>. Acesso em: 22 de mar de 2022.

SANTOS, D. P. M.; MARQUEZ, C. O. (2021). A importância do farmacêutico na consulta à pacientes pediátricos em uso de medicamentos off- Label. Research, Society and Development, 10(15), e208101522896-e208101522896. Disponível em: https://redib.org/Record/oai_articulo3480808-a-import%C3%A2ncia-dofarmac%C3%AAutico-na-consulta-%C3%A0-pacientes-pedi%C3%A1tricos-em-uso-de-medicamentos-off-label. Acesso em: 25 de out de 2022.

FREIRE, L. E. S.; BRITO, A. C.; SILVA, D. K. C.; FARIAS, R. R. (2022), Aumento do uso da Ivermectina do tipo genérico durante a pandemia do COVID-19 no município de Salvador, Bahia. Brazilian Journal of Development. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/206+BJD%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/206+BJD%20(1).pdf). Acesso em: 26 de out de 2022.



Volume 5 - 2023

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. The Journal of antibiotics, 73(9), 593-602. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41429-020-0336-z>. Acesso em: 15 de set de 2022.

MATOS, T. T. S.; FERRAZ, H. R.; JUNIOR, A. C. R. B.; AMORIM, . T.(2022). Utilização de medicamentos antiparasitários e antimicrobianos na pandemia da Covid-19. Research, Society and Development, 11(8). Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/30660-Article-349052-1-10-20220607.pdf>. Acesso em: 26 de out de 2022.

MELO, J. R. R.; DUARTE, E. C.; MORAES, M. V. D.; FLECK, K.; ARRAIS, P. S. D. (2021). Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. Cadernos de Saúde Pública, 37. Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/1350/automedicacao-e-uso-indiscriminado-de-medicamentos-durante-a-pandemia-da-covid-19>. Acesso em: 20 de out de 2022.

NEVES D. P. Parasitologia humana. 11. Ed. [s.l.]: Atheneu, 2005.

PASTERNAK, J. (2008). Perspectivas e implicações terapêuticas no tratamento da escabiose. Einstein (São Paulo), 380-381. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/escabiose-na-aps-resumo-com-mapa-mental-ligas>. Acesso em: 12 de out de 2022.

OMS. (1998). The Role of the pharmacist in self-care and self- medication: report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, The Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO_DAP_98.13.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 25 de out de 2022.



Volume 5 - 2023

PINHEIRO, P. Sarna humana (escabiose): sintomas e tratamento. MD. Saúde, 03 de maio de 2022. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/parasitoses/escabiose-sarna-humana>. Acesso em: 26 de maio de 2022.

REARDON, S. (2021). Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. Nature, 596(7871), 173-174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341573/>. Acesso em 23 de out de 2022.

REIS, G.; SILVA, E. A.; SILVA, D. C.; THABANE, L.; MILAGRES, A. C.; FERREIRA, T. S.; MILLS, E. J. (2022). Effect of early treatment with ivermectin among patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, 386(18), 1721-1731. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353979/>. Acesso em: 27 de set de 2022.

ROCHA, A. L. H.; BRITO, P. H. R.; COSTA, D. D. A. F. (2021). Levantamento do consumo de medicamentos utilizados no protocolo de tratamento para o Covid-19 em drogarias da Zona Sul de Teresina. Revista de Casos e Consultoria, 12(1), e26850-e26850. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/26850>. Acesso em: 26 de out de 2022.

RODRIGUES, V. F. (2018). Ectoparasitoses: acometimento humano, agravos clínicos e casos negligenciados no Brasil. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13057>. Acesso em: 23 de out de 2022.

ROSUMECK, S.; NAST, A.; DRESSLER, C. (2018). Ivermectin and permethrin for treating scabies. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608022/>. Acesso em: 20 de out de 2022.



Volume 5 - 2023

SABAINI, E. D. B.; LEITE, N. S. L. S.; FAVERO FILHO, L. A.; GONÇALVES, P. R. (2022). Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia do SARS-CoV-2: Uma revisão narrativa: Toxicological potencial and indiscriminate use of antiparasitics at SARS-CoV-2 pandemic times: A narrative review. Health and Biosciences, 3(2), 18-41. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences/article/view/38057>. Acesso em: 25 de out de 2022.

SANAR. Resumo de anti-mínticos, mecanismos de ação, farmacocinética. Sanar, 25 de maio de 2021. Disponível em <https://www.sanarmed.com/resumo-de-anti-helminticos-mecanismos-de-acao-farmacocinetica-indicacoes-e-mais>. Acesso em: 29 de set de 2022.

SANTIAGO, F.; JANUÁRIO, G. (2017). Escabiose: revisão e foco na realidade portuguesa. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology, 75(2), 129-137. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/767-Article%20Text-1495-1-10-20170720%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/767-Article%20Text-1495-1-10-20170720%20(2).pdf). Acesso em: 29 de set de 2022.

TAVARES, M.; SELORES, M. (2013). Escabiose recomendações práticas para diagnóstico e tratamento. NASCER E CRESCER-BIRTH AND GROWTH MEDICAL JOURNAL, 22(2), 80-86. Disponível em: <https://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/1523>. Acessado em: 25 de out de 2022.

VAN DEN HOEK, J. A.; BAAYEN, T. D.; MOLENAAR, P. M., SONDER, G. J.; VAN OUWEKERK, I. M.; VRIES, H. J. (2008). A persistent problem with scabies in and outside a nursing home in Amsterdam: indications for resistance to lindane and ivermectin. Eurosurveillance, 13(48), 19052. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040826/>. Acesso em: 13 de out de 2022.