

SÍNDROME DE DOWN E SUPLEMENTAÇÃO COM ZINCO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DOWN SYNDROME AND ZINC SUPPLEMENTATION: A SYSTEMATIC REVIEW

Gabriela Sandri¹, Cristiane Perondi², Diane Aparecida Muller¹, Dalila Moter Benvegnú^{1,3*}

¹Curso de Nutrição – Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Realeza – PR

²Programa de Pós-Graduação em Ensino na Saúde, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS

³Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde - Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Campus Francisco Beltrão – PR.

*Endereço para correspondência: UFFS – Universidade Federal da Fronteira Sul – Rodovia PR 182, Km 466, Caixa Postal 253 – Campus Realeza – PR, CEP:85770-000.

Email: dalilabenvegnu@yahoo.com.br

RESUMO

A Síndrome de Down (SD) é desinente, na maioria dos casos, pela trissomia do cromossomo 21, a qual se dá por uma falha na disjunção dos cromossomos durante a meiose I. Estudos observaram que a deficiência de zinco em pacientes com SD é comumente de ser encontrada. O zinco tem funções catalíticas, estruturais e reguladoras e a deficiência deste mineral pode levar ao retardo do crescimento, imaturidade sexual e esquelética, distúrbios neuropsiquiátricos, entre outros sintomas. Diante do exposto, este trabalho teve por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura acerca da temática citada, trazendo aspectos relevantes sobre SD e zinco, e a relação entre ambos. Para tal, foram realizadas buscas nas bases de dados Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, Bireme, Medline e Web of Science. Os termos utilizados para as pesquisas nas bases de dados foram "suplementação de zinco e Síndrome de Down" e "zinc supplementation and Down Syndrome. Para que fossem aceitos os artigos deveriam ser estudos envolvendo experimentação do tipo suplementação de zinco, em humanos, de qualquer faixa etária e envolvendo tanto sexo feminino quanto masculino. Excluiu-se da pesquisa artigos que fossem de revisão de literatura. A partir dos artigos encontrados foi possível observar que apesar de poucos estudos relacionando suplementação de zinco com SD a suplementação deste mineral pode ser considerada positiva em alguns casos, como por exemplo, na taxa de reparo ao DNA dos indivíduos. Por fim, concluiu-se que, há grande necessidade de serem realizadas novas pesquisas envolvendo a temática em questão, em virtude da escassez de estudos. Ressalta-se ainda, a necessidade de se criar recomendações do mineral específicas para os indivíduos com SD, diferentes das recomendações para a população sadia.

Palavras-Chave: síndrome de Down; zinco; estado nutricional; micronutriente; suplementação.

ABSTRACT

Down syndrome (SD) is due, in most cases, to chromosome 21 trisomy, which is due to a failure in the disjunction of the chromosomes during the first meiosis. Studies have noted that zinc deficiency in patients with SD is commonly found. Zinc has catalytic, structural, and regulatory functions and this mineral deficiency may lead to the delay growth, sexual and skeletal immaturity, neuropsychiatric disorders, among other symptoms. In the face of the above, this work was intended to carry out a systematic literature review on the cited topic, bringing relevant aspects of SD and zinc, and the relationship between them. To this end, researches were carried out in the databases Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, Bireme, Medline and Web of science. The terms used for the research in the databases were "zinc supplementation and Down's syndrome" and "zinc supplementation and Down syndrome". In order to be accepted, the articles should be studies involving the experimentation of zinc supplementation; in humans; of any age group and involving both female and male. It excluded from the research articles that were literature revision and studies of experimental character that had not been carried out in human species. From the articles found it was possible to observe that although few studies relating supplementation of zinc with SD this mineral supplementation might be considered positive in some cases, as for example in the rate of repair to the DNA of the individuals. Finally, it was concluded that there is a great need for new research to be carried out involving the subject matter, because of the shortage of studies. It is still suggested the need to create specific mineral recommendations for individuals with SD, different from recommendations for the healthy population.

Key Words: Down syndrome; zinc; nutritional status; micronutrient; supplementation.

INTRODUÇÃO

No ano de 1886, o médico inglês John Langdon Down percebeu semelhanças entre alguns de seus pacientes que apresentavam características como face larga e achatada, língua grossa, nariz pequeno, fissuras palpebrais orientadas para cima, e ainda, retardo mental. Na época, Down não foi capaz de compreender o porquê dessas semelhanças, porém, descreveu fielmente a síndrome que hoje recebe seu nome, Síndrome de Down (SD), a qual teve sua causa firmemente estabelecida somente no ano de 1959 (1).

A SD decorre, na maioria dos casos, pela trissomia do cromossomo 21, a qual se dá por uma falha na disjunção dos cromossomos durante a meiose I. Entretanto, esta doença também pode ser atribuída a uma translocação cromossômica ou ao mosaicismos (2,3).

De acordo com as Diretrizes de Atenção à Pessoa com SD (4), existe um conjunto de manifestações associadas a esta doença que exige especial atenção e necessita de exames específicos para sua identificação, sendo elas: cardiopatias congênitas, alterações oftalmológicas, auditivas, do sistema digestório, endócrinas, do aparelho locomotor, neurológicas, hematológicas e ortodônticas. Observa-se ainda, uma maior prevalência de doença celíaca (5,6%) nesses indivíduos.

Ao longo do tempo, deficiências de micronutrientes em pacientes com SD têm sido investigadas, dando destaque à deficiência de zinco, o qual exerceria papel de extrema relevância em grande parte das manifestações clínicas dessa síndrome (5-7).

O zinco tem funções catalíticas, estruturais e reguladoras. Este micronutriente atua nos processos de crescimento e desenvolvimento, reprodução, imunidade, proteção antioxidante, estabilização das membranas celulares e expressão gênica, além de participar do metabolismo energético, como componente catalítico de mais de 300 metaloenzimas e do metabolismo de proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos (8).

A deficiência de zinco pode levar ao retardo do crescimento, imaturidade sexual e esquelética, distúrbios neuropsiquiátricos, entre outros sintomas (8). Nesse sentido,

estudos tentam evidenciar os benefícios da suplementação de zinco em pacientes com SD (9-11), uma vez que a deficiência desse mineral contribui diretamente para os sintomas clínicos de tal patologia. A exemplo disto, destaca-se o fato de que este mineral participa como cofator da deiodinase tipo II, uma das enzimas que regula a conversão de tiroxina a triiodotironina, que é um hormônio regulador da função tireoidiana e que na SD apresenta-se desregulado na maioria das vezes, causando hipotireoidismo nos pacientes (12).

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura acerca da temática citada, trazendo aspectos relevantes sobre a suplementação com zinco em indivíduos com SD.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, descritiva, retrospectiva, na qual foram incluídos artigos relevantes dentro da temática já citada, os quais objetivaram o estudo da relação entre a suplementação de zinco e a SD.

A pesquisa partiu de um levantamento que contemplou algumas bases de dados da literatura, dentre elas: SCIELO, MEDLINE, PUBMED, BIREME, SCIENCE DIRECT, WEB OF SCIENCE e SCOPUS.

Os termos usados para a realização da busca nas diferentes bases de dados foram: "suplementação de zinco e Síndrome de Down" e "zinc supplementation and Down Syndrome".

Foram incluídos nesta pesquisa estudos envolvendo experimentação do tipo suplementação de zinco: i) em humanos; ii) de qualquer faixa etária e iii) envolvendo tanto sexo feminino, quanto masculino. Artigos de revisão de literatura foram excluídos desta pesquisa.

A coleta de dados partiu da leitura prévia dos títulos, seguida da leitura dos resumos. A partir dos resumos foram selecionados os artigos que atendiam os critérios de inclusão, e procedeu-se a leitura dos textos completos, da qual participaram todos os autores deste trabalho. Finalmente, após a leitura completa, foram selecionados 5 artigos para compor a presente revisão,

sendo que o percurso de chegada até este número está descrito detalhadamente nos resultados.

RESULTADOS

No Quadro 1 estão dispostos os resultados obtidos através da busca realizada nas bases de dados, a qual resultou em 52 artigos, restando apenas 5 estudos ao término da seleção mediante critérios de inclusão e exclusão.

O maior número de artigos encontrados foi identificado nas bases de dados PubMed e Medline, correspondendo a 10 artigos cada (38%); e o maior número de artigos incluídos no presente estudo foi por meio da base de dados Medline, correspondendo a dois artigos (40%).

Foram excluídos da pesquisa um total de 47 artigos (90%), sendo que o esquema abaixo (Figura 1) ilustra as etapas de inclusão e exclusão dos estudos na pesquisa.

Após a análise e processo de seleção de estudos, a qual está disposta a seguir na Tabela 1, foram selecionados para a pesquisa 5 artigos.

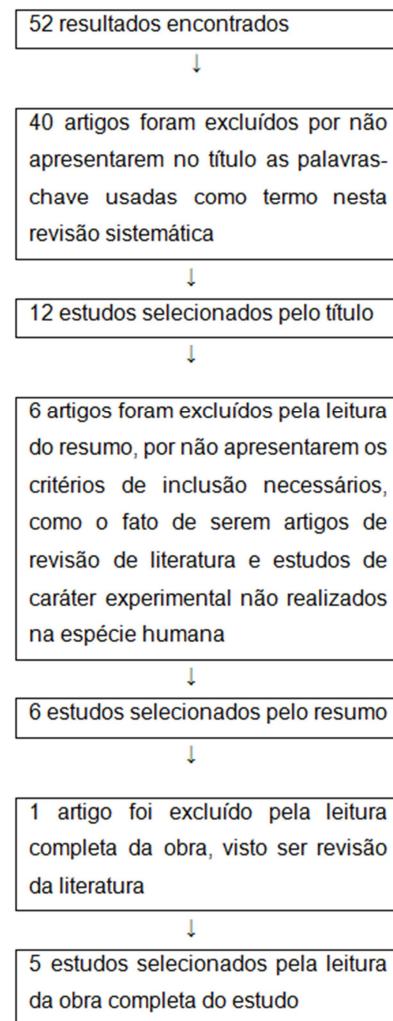


Figura 1. Esquema representando as etapas de inclusão e exclusão dos estudos na pesquisa.

Quadro 1. Resultados da busca nas bases de dados e seleção dos artigos incluídos no estudo.

Base de Dados	Título		Resumos		Artigos	
	Total	Aceitos	Total	Aceitos	Total	Aceitos
Scielo	2	2	2	1	1	0
Medline	10	2	2	2	2	2
Bireme	5	2	2	1	1	1
Science Direct	9	2	2	1	1	1
Pub Med	10	3	1	1	1	1
Scopus	5	1	1	0	0	0
Web Of Science	8	0	0	0	0	0
TOTAL	52	12	12	6	6	5

Tabela 1. Estudos selecionados para a pesquisa, seguido do título, autor e ano de publicação.

Autor e ano	Título do artigo
Lockitch et al., (1989)	Infection and immunity in Down syndrome: A trial of long-term low doses of zinc
Stabile et al., (1991)	Immunodeficiency and Plasma Zinc Levels in Children with Down's Syndrome: A Long-Term Follow-up of Oral Zinc Supplementation
Chiricolo et al., (1993)	Enhanced DNA repair in lymphocytes of Down syndrome patients: the influence of zinc nutritional supplementation
Bucci et al., (1999)	Zinc Sulfate Supplementation Improves Thyroid Function in Hypozincemic Down Children
Marreiro et al., (2008)	Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Metabolism of Adolescents with Down Syndrome

Todos os estudos incluídos na pesquisa se referem a estudos experimentais que investigaram os efeitos da suplementação de zinco sobre a SD, objetivando o estudo de diferentes parâmetros acerca do efeito desse micronutriente. Desta forma, tais artigos envolveram diferentes formas químicas, doses e tempo de suplementação com o mineral zinco.

A população que participou dos estudos incluiu crianças e adultos, de ambos os sexos e com diagnóstico de SD. No entanto, foi possível observar que houve mais estudos em crianças entre 1 e 19 anos de idade.

Quanto ao tipo de zinco utilizado para suplementação dos indivíduos recrutados em cada estudo, houve variação, sendo o mais citado o sulfato de zinco (3 estudos) e os menos citados foram zinco quelado (1 estudo) e gluconato de zinco (1 estudo).

A dose de zinco utilizada nas suplementações variou amplamente nos diferentes estudos: 1 mg/Kg/dia, 20 mg/Kg/dia, 20 mg/dia, 25 mg/dia, 30 mg/dia e 50 mg/dia. Já em relação ao tempo de suplementação observou-se que o menor tempo de tratamento teve duração de 30 dias e o maior de 365 dias.

Conforme dados citados abaixo, verificou-se o efeito da suplementação com zinco em indivíduos com SD sobre diversos parâmetros de estudo.

Efeitos da suplementação de zinco sobre os níveis sanguíneos desse mesmo mineral em pacientes com SD

Um estudo realizado por Lockitch et al. (1989) (13) observou que houve um aumento das concentrações de zinco no soro de pacientes com SD suplementados com 25/50 mg de gluconato de zinco uma vez ao dia durante 6 meses. Já no grupo placebo, a zincemia permaneceu abaixo da média.

O estudo realizado por Marreiro et al. (2008) (11), com suplementação de 30 mg de zinco quelado uma vez ao dia durante 4 semanas em pacientes com SD, observou também que houve aumento nos níveis de zinco no plasma e eritrócito desses pacientes.

Stabile et al. (1991) (14) em seu estudo observou que após a suplementação oral com o micronutriente houve aumento nas concentrações de zinco sérico, o que faz com que aumente a resposta proliferativa dos linfócitos, indicando assim, que a suplementação nutricional ou farmacológica de zinco pode ser eficaz nos parâmetros imunológicos desses pacientes.

Efeitos da suplementação de zinco no estado nutricional de pacientes com SD

O estudo realizado por Marreiro et al. (2008) (11) com suplementação de 30 mg de zinco quelado uma vez ao dia durante 4 semanas em pacientes com SD observou não apresentar diferenças significativas no estado nutricional dos indivíduos depois da suplementação com o mineral. Os autores observaram também que 75% dos adolescentes com SD apresentavam estado nutricional adequado e não mostraram nenhuma alteração após a suplementação.

Efeitos da suplementação de zinco e variáveis imunológicas dos pacientes com SD

O estudo de Lockitch et al. (1989) (13) envolveu 64 pacientes na pesquisa, no qual os participantes receberam a suplementação com gluconato de zinco durante 6 meses. A dose de zinco foi de 25 mg/dia para crianças até os 9 anos de idade e para o restante foi de 50 mg/dia. Mediante resultados obtidos não foram observadas diferenças significativas em nenhuma das variáveis imunológicas examinadas, como por exemplo, infecções respiratórias e gastrointestinais.

Stabile et al. (1991) (14) realizaram um estudo com 38 crianças com SD, as quais receberam cápsulas de sulfato de zinco, compostas de 20 mg/Kg/dia, divididas em 3 doses, durante 2 meses. Os autores não encontraram correlação entre a deficiência de zinco e a recorrência e/ou intensidade de infecções nos pacientes com SD.

Chiricolo et al. (1993) (15) realizaram um estudo com 25 crianças que recebiam cápsulas de sulfato de zinco compostas de 1 mg/Kg/dia durante 4 meses. Após tal suplementação, os autores observaram que a taxa de reparo de DNA foi consideravelmente reduzida, tornando-se semelhante a dos indivíduos controle, o que demonstra que uma intervenção nutricional nesses pacientes é aparentemente capaz de modificar os processos bioquímicos que controlam a taxa de reparo do DNA.

Efeitos da suplementação de zinco sobre os hormônios tireoidianos de pacientes com SD

Estudo realizado por Marreiro et al. (2008) (11) envolveu 16 participantes acometidos pela doença e teve por objetivo investigar a participação do mineral zinco no metabolismo dos hormônios tireoidianos. Foram oferecidas cápsulas de zinco quelado de 30 mg/dia durante 30 dias aos participantes; puderam observar que a suplementação de zinco demonstrou não modificar tais taxas hormonais.

Outro estudo, realizado por Bucci et al. (1999) (16), avaliou 90 indivíduos com SD que receberam suplemento de zinco à dieta desses indivíduos através de pó de sulfato de zinco (1 mg/Kg) uma vez ao dia durante 6

meses, provou ser útil na redução dos níveis de hormônio Tireostimulante (TSH), visto que, a deficiência de zinco é uma causa concebível de hipotireoidismo subclínico. Portanto, a suplementação periódica de zinco pode ser eficaz na melhora da função da tireoide em crianças hipozincêmicas.

DISCUSSÃO

Foi possível observar diferentes variáveis referentes à suplementação de zinco em pacientes com SD, dentre elas, a forma química e a dose de zinco, bem como a duração da suplementação, além dos principais resultados acerca de distintos parâmetros investigados.

A revisão contemplou uma ampla busca de estudos publicados em diferentes bases de dados conhecidas. No entanto, foram encontrados poucos trabalhos que contemplassem os critérios de inclusão, fato que vai ao encontro ao ditado de Santos (2012) (17), que destaca que a primeira e principal dificuldade de alguns pesquisadores está relacionada com o encontro de publicações relevantes ao seu estudo.

Em relação ao tipo de zinco o mais utilizado foi o sulfato de zinco, que segundo Sena e Pedrosa (2005) (18) está entre uma das formas de suplementação de zinco mais utilizada, pois apresenta solubilidade adequada.

Quanto às doses de zinco que foram utilizadas nos estudos verificou-se grande amplitude de variação. É relevante ressaltar a importância da *Dietary Reference Intakes* (DRI) (19) que é constituída pelos valores de recomendações de nutrientes e energia adotados pelos Estados Unidos e Canadá. A *Recommended Dietary Allowances* (RDA) é responsável por atender as necessidades de um determinado nutriente para 97 e 98% dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e estágio de vida, e a *Intake Level* (UL) é definida como o mais alto valor de ingestão diária de um determinado nutriente, que varia de 7 a 40 mg/dia de zinco entre crianças e idosos respectivamente.

De acordo com a RDA o valor de zinco para indivíduos adultos é de 8 mg/dia a 11 mg/dia e para indivíduos com idade entre 3 e 18 anos é de 3 mg/dia a 11 mg/dia. Desta forma, foi possível observar que a maioria dos estudos utilizou doses acima do preconizado pelas RDA. Ainda, é importante

ressaltar que tais recomendações são para pessoas saudáveis e deve-se levar em conta que não existe recomendação específica para os pacientes com SD, sendo importante, portanto, seguir as RDA.

Alguns autores relataram que alguns fatores poderiam ter influenciado na absorção do micronutriente, resultando em efeitos reduzidos do mineral. Dentre estes fatores destacam-se os dietéticos, intraluminais e sistêmicos, os quais influenciam na captação e no transporte celular do mineral (18). Importante também é observar a biodisponibilidade do zinco em alguns aspectos, como por exemplo, a quantidade total do mineral que é oferecido através da alimentação, o conteúdo de ácido fítico presente nos alimentos, visto que, esse composto é inibidor da absorção do mineral, além do tipo e quantidade de proteína que é consumida (20).

Assim, de modo geral, pode-se observar que a suplementação de zinco em pacientes com SD pode ser considerada positiva, no entanto, deve-se sempre levar em conta o tipo de zinco suplementado, visto que, o que mais utilizado foi o sulfato de zinco, considerado eficiente para a reposição de zinco sérico nestes pacientes. A dose da suplementação de zinco também deve ser considerada, visto que, com 25 mg/dia de zinco suplementado já foram encontrados resultados eficientes no aumento da zincemia de pacientes com SD, o que sugere que não há a necessidade de uma quantidade maior de zinco a ser suplementado no intuito de serem encontrados resultados positivos. Por fim, o tempo de suplementação também deve ser observado, pois, com 2 meses de

suplementação já foram encontrados resultados positivos quanto ao aumento das respostas proliferativas das células mononucleares de sangue periférico (PBMC - *Peripheral Blood mononuclear cells*), após a suplementação com zinco.

Porém, no que tange às variáveis tempo e dose de zinco suplementado, não foram demonstradas diferenças significativas, visto que, a maioria dos estudos apresentou diferentes doses e tempos de suplementação.

Ressalta-se que devido ao baixo número de artigos encontrados não foi possível realizar um estudo de revisão sistemática do tipo meta-análise.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das discussões realizadas neste trabalho, verificou-se que a suplementação de zinco pode ser considerada positiva no que se refere a alguns critérios, como por exemplo, na taxa de reparo ao DNA. Entretanto, há escassez de estudos envolvendo suplementação de zinco em pacientes com SD, principalmente estudos recentes.

Sendo assim, tem-se a demanda da realização de novas pesquisas envolvendo o assunto SD e zinco, principalmente no que diz respeito à suplementação do mineral na doença. Ressalta-se ainda, a necessidade de se criar recomendações do mineral específicas para os indivíduos citados, diferentes das recomendações para a população sadia, no intuito de prevenir ou minimizar as complicações decorrentes da síndrome, a fim de melhorar a qualidade de vida dos mesmos.

REFERÊNCIAS

- (1) PIERCE, B. A. **Genética**: Um enfoque conceitual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- (2) JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, J. M. Bases e história: o impacto clínico das doenças genéticas. In: **Genética médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 1-6
- (3) KLUG, W. S.; et al. **Conceitos de Genética**. São Paulo: Artmed, 2010, p. 896
- (4) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- (5) SAGHAZADEH, A. et al. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red

- blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. **Plos One**, Netherlands, v. 4, n. 12, p.1-20, 19 abr. 2017.
- (6) PERONDI, C. et al. Blood Zinc Levels and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Down Syndrome. **Journal of Syndromes**, Manikonda, v. 4, n. 1, p.1-6, abr. 2018.
- (7) DOMINGUES, N. T. **Avaliação do estado nutricional, do consumo alimentar e do nível sérico do zinco de crianças com a Síndrome de Down**. 2019. 24 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2019.
- (8) GIBNEY, M. J. et al. **Introdução a Nutrição Humana**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- (9) LICASTRO, F.; et al. Oral zinc supplementation in Down's Syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. **Journal of Intellectual Disability**, Australia and New Zeland, v.2, n.28, p. 149-62, 1994.
- (10) NAPOLITANO, G.; et al. Growth delay in DS and Zinc sulphate supplementation. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v.37, n. 7, p.63–65, 1990.
- (11) MARREIRO, D.N. et al. Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Metabolism of Adolescents with Down Syndrome. **Biological Trace Element Research**, Berlin, v. (1-3), n129, p. 20 – 27, 2008.
- (12) MARQUES, R. C.; MARREIRO, D. N. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.19, n.4 , p.501-510, 2006.
- (13) LOCKITCH, G. et al. Infection and immunity in Down syndrome: A trial of long-term low doses of zinc Oral. **The Journal of Pediatrics**, Amsterdã, v.5, n.114, p. 781 – 87, 1989.
- (14) STABILE, A; et al. Immunodeficiency and Plasma Zinc Levels in Children with Down's Syndrome: A Long-Term Follow-up of Oral Zinc Supplementation. **Clinical Immunology and Immunopathology**, Amsterdã, v.2, n.58,1991.
- (15) CHIRICOLO, M. et al. Enhanced DNA repair in lymphocytes of Down syndrome patients: the influence of zinc nutritional supplementation. **Mutation Research/DNAging**, Amsterdã, v.3, n. 295, p.105 – 11, 1993.
- (16) BUCCI, I. et al. Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. **Biological Trace Element Research**, Berlin, v. 3, n. 67, p. 257 – 68, 1999.
- (17) SANTOS, V. **O que é e como fazer "revisão da literatura" na pesquisa teológica**. FIDES REFORMATATA XVII, n. 1, p. 89-104, 2012.
- (18) SENA, K.C.M; PEDROSA, L.F.C. Efeitos da Suplementação com Zinco sobre o Crescimento, Sistema Imunológico e Diabetes. **Revista de Nutrição**, Campinas v.18, n.2, p: 251 -59, 2005.
- (19) Dietary Reference Intakes (DRIs). **Food and Nutrition Board**, Institute of Medicine, National Academies. 2013.
- (20) COMINETTI, C; COZZOLINO, S.M.F. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Zinco. **International Life Sciences Institute**, ILSE, 2009.

Enviado: 03/08/2018
 Revisado: 25/11/2019
 Aceito: 24/03/2020