Artigo recebido em 29 de abril de 2025.
Aceito para publicação em 25 de novembro de 2025.
https://doi.org/10.54397/rcfaminas.v20i2.986

Avaliação das intervenções nutricionais por meio de marcadores bioquímicos e seus efeitos no desenvolvimento de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Evaluation of nutritional interventions through biochemical markers and their effects on the development of children with Autism Spectrum Disorder (ASD).

Vanessa Costa da Silva[1], Guilherme de Assis Rodrigues[1], João Carlos Ricardo Galvão de Sousa[1], Ludmilla Alves da Silva[1], Ana Luiza de Almeida Coelho[1], Talita Silva Ramos[1,2], Joede Alvarenga de Souza Luniere[1], Murillo de Sousa Pinto[1, 2]

[1] Centro Universitário Alfredo Nasser - UNIFAN

[2] Universidade Federal de Goiás

Resumo:

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento que afeta a comunicação, a interação social e está frequentemente associada à seletividade alimentar, alterações gastrointestinais e desequilíbrios bioquímicos. Esses fatores podem comprometer a ingestão adequada de nutrientes e influenciar o metabolismo cerebral. Diante disso, cresce o interesse por intervenções nutricionais como terapias complementares, incluindo dietas específicas e suplementações, que buscam melhorar sintomas comportamentais e metabólicos em indivíduos com TEA. O estudo teve como objetivo avaliar as evidências científicas sobre os efeitos de intervenções nutricionais na modulação dos sintomas do TEA, com base em marcadores bioquímicos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, considerando publicações entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2025. Foram incluídos estudos com crianças e adolescentes diagnosticados com TEA, que avaliaram intervenções nutricionais utilizando marcadores bioquímicos como forma de mensurar seus efeitos clínicos e metabólicos. Os estudos analisados demonstraram que estratégias como dietas isentas de glúten e caseína, suplementação de vitaminas, probióticos e ácidos graxos essenciais apresentaram resultados positivos na redução de marcadores inflamatórios e na melhora de comportamentos sociais. As evidências sugerem que essas intervenções podem impactar positivamente sintomas do TEA, embora os achados ainda sejam heterogêneos. Destaca-se a necessidade de padronização metodológica e ampliação das amostras nos estudos futuros. As abordagens nutricionais mostram-se promissoras no cuidado ao TEA, atuando como estratégia complementar ao tratamento tradicional, com efeitos benéficos observados por meio de biomarcadores e sintomas clínicos.

Palavras-chave: Dieta; Biomarcadores; Transtorno autístico; Dieta cetogênica.

Abstract:

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition that affects communication and social interaction and is frequently associated with food selectivity, gastrointestinal alterations, and biochemical imbalances. These factors may compromise adequate nutrient intake and influence brain metabolism. In this context, there is growing interest in nutritional interventions such as complementary therapies, including specific diets and supplementation, aimed at improving behavioral and metabolic symptoms in individuals with ASD. The objective of this study was to evaluate scientific evidence on the effects of nutritional interventions in modulating ASD symptoms based on biochemical markers. This is an integrative literature review conducted in the PubMed, LILACS, and SciELO databases, considering publications from January 2020 to February 2025. The review included studies involving children and adolescents diagnosed with ASD that assessed nutritional interventions using biochemical markers to measure their clinical and metabolic effects. The analyzed studies demonstrated that

strategies such as gluten- and casein-free diets, vitamin supplementation, probiotics, and essential fatty acids showed positive results in reducing inflammatory markers and improving social behaviors. Evidence suggests that these interventions may positively impact ASD symptoms, although findings remain heterogeneous. The need for methodological standardization and larger sample sizes in future studies is emphasized. Nutritional approaches appear to be promising in ASD care, acting as a complementary strategy to traditional treatment, with beneficial effects observed through biomarkers and clinical symptoms.

***Keywords**: Diet; Biomarkers; Autistic disorder; Ketogenic diet.*

1. **Introdução**

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma alteração do neurodesenvolvimento que afeta o comportamento e a comunicação de pessoas acometidas por esta condição (QIN *et al.*, 2024). Portanto, ele tem como desafio às habilidades sociais, fala, comunicação e a indução a movimentos repetitivos (ISLA-TORRES *et al.*, 2022). No Brasil, não há estudos que estimam a prevalência de TEA, mas segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) pode haver mais de 2 milhões de pessoas com autismo no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025).

Das características do TEA, os déficits com comunicação e em interação social, dificuldade para estabelecer relacionamentos, limitação em estabelecer conversação e em manter relacionamentos, inflexibilidade na rotina e seletividade alimentar são os mais comuns. A seletividade alimentar de indivíduos autista faz com que a ingestão alimentar de vitaminas, minerais e ácidos graxos seja inadequada e deficitária. (MONTEIRO *et al.*, 2020).

Além disso, existem alterações bioquímicas associadas ao TEA como capacidades prejudicadas de metilação e sulfatação e baixa capacidade redox da glutationa. Substâncias Que estão envolvidas em processos biológicos como regulação da expressão gênica, desintoxicação e metabolização de substâncias que podem provocar acúmulo de substâncias tóxicas e consequentemente afetar o desenvolvimento neuronal (ROSSIGNOL; FRYE, 2021).

A metilação é um processo bioquímico crucial no corpo humano, onde um grupo metil é adicionado a moléculas, como o DNA, modificando sua função sem alterar sua sequência genética, ou seja, esse processo é quem determina quais genes serão ativados e quais serão silenciados em resposta a diferentes estímulos (YU *et al.*, 2022). Dessa maneira, quando a metilação está comprometida, como observado em indivíduos com TEA, a expressão de genes essenciais para o desenvolvimento e funcionamento neuronal pode ser desregulada, levando a deficiências cognitivas e comportamentais (QUAN *et al*., 2022).

Além disso, a sulfatação, que é a adição de grupos sulfato a moléculas, também está comprometida em vários casos de TEA (MONTEIRO *et al.*, 2020). A sulfatação é essencial para o funcionamento adequado do sistema nervoso e para a detoxificação de substâncias como metais pesados. Quando prejudicada, ela pode afetar a transmissão neuronal e o metabolismo

de neurotransmissores, exacerbando os sintomas comportamentais e cognitivos do TEA, como observado em diversas intervenções nutricionais (MONTEIRO *et al.*, 2020).

Ademais, a baixa capacidade redox da glutationa é uma condição em que a glutationa, um dos principais antioxidantes do corpo, está presente em níveis insuficientes para proteger as células do estresse oxidativo (KELLER *et al.*, 2021). Quando seus níveis estão baixos, o corpo se torna mais vulnerável a danos celulares e neuroinflamação, que podem afetar principalmente o cérebro, o que prejudica o desenvolvimento cognitivo e comportamental (KONG *et al.*, 2021). Em crianças com TEA, essa deficiência de glutationa pode resultar em alterações no metabolismo cerebral e exacerbar sintomas como agitação, hiperatividade e dificuldades cognitivas (KONG *et al.*, 2021).

Somado a isso, foi investigado o papel do sistema gastrointestinal no desenvolvimento do TEA, pois há uma alta prevalência de problemas e distúrbios gastrointestinais nesses pacientes (KELLE *et al.*, 2021). Essas anormalidades estão relacionadas a alta permeabilidade intestinal que permite a passagem de compostos danosos, causando inflamação intestinal, e levam a alterações no metabolismo cerebral por ultrapassar a barreira hematoencefálica (MONTEIRO *et al.*, 2020).

Dentre as alternativas para o tratamento de pessoas com TEA, mudanças dietéticas são estudadas, incluindo dieta cetogênica, sem glúten, sem caseína, suplemento de ômega-3 e -6, suplementação com micronutrientes, dentre outras (MONTEIRO *et al*., 2020).

Portanto, o objetivo deste artigo é analisar e sintetizar as evidências científicas sobre o impacto da dieta na modulação dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista, explorando os efeitos de intervenções nutricionais específicas, como dietas isentas de glúten e caseína, suplementação de ácidos graxos essenciais e probióticos, entre outras estratégias, por meio de marcadores bioquímicos.

2. **Materiais e Métodos**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que utilizou como bases de dados para busca de referencial teórico as plataformas PubMED, LILACS e SciELO. Foram utilizados os descritores: *Diet; Behavior; Biomarkers; "Autism Spectrum Disorder",* com os operadores booleanos: *AND; OR*. Como filtros foram utilizados os últimos 5 anos (2020 a 2025), texto completo disponível e artigos em inglês, espanhol e português, sendo a busca realizada em fevereiro de 2025.

Para nortear o trabalho foi utilizado como questionamento: Como as intervenções nutricionais, avaliadas por meio de marcadores bioquímicos, influenciam no desenvolvimento de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)?

Como critérios de inclusão, foram utilizados apenas estudos realizados em humanos, especificamente crianças e adolescentes (0 a 18 anos) com diagnóstico confirmado de TEA, a fim de analisar os efeitos das intervenções nutricionais no desenvolvimento neurológico e comportamental dessa população, estudos que avaliem intervenções nutricionais (como dietas específicas, suplementação de micronutrientes, probióticos, entre outros) e seus impactos nos sintomas do TEA, incluindo desenvolvimento cognitivo, o comportamento e a saúde intestinal.

Como critérios de exclusão, foram considerados estudos conduzidos exclusivamente em modelos animais, bem como artigos de opinião, editoriais e relatos de caso que não apresentaram análise sistemática. Trabalhos que não abordaram diretamente a influência da alimentação sobre os sintomas do TEA, que não utilizaram biomarcadores, que associaram a outras desordens ou que envolvam populações adultas (acima de 18 anos) foram descartados. Além disso, pesquisas com amostras muito pequenas, metodologia inconsistente ou sem dados quantitativos sobre os efeitos das intervenções nutricionais não foram consideradas.

O fluxograma de seleção dos artigos está representado na Figura 1, segundo o modelo do fluxograma da metodologia Prisma (2020).

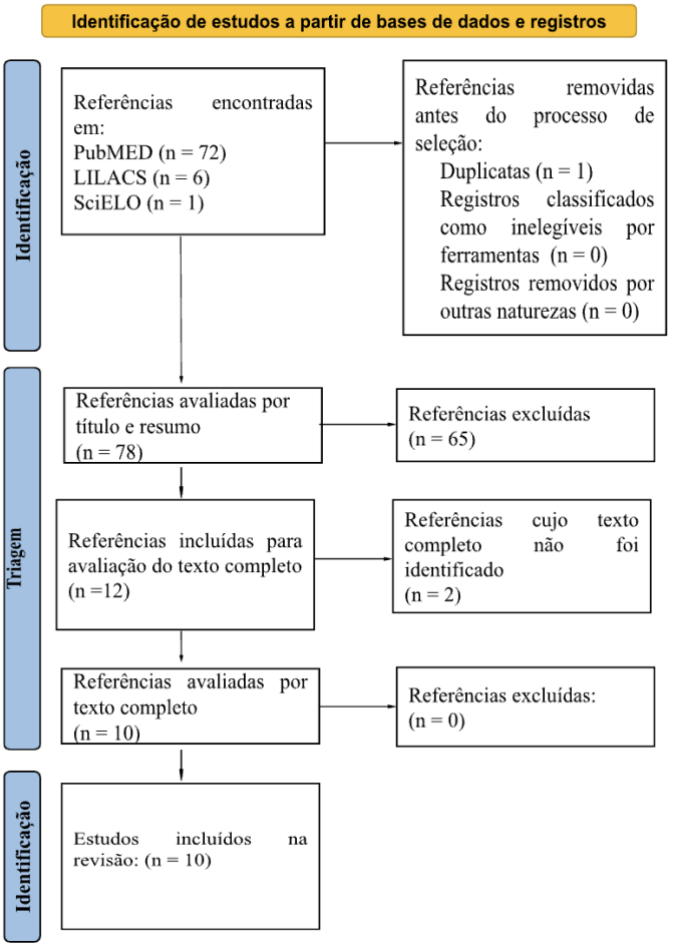
3. **Resultados e Discussão**

A partir da análise dos artigos selecionados para esse estudo foi elaborado o Quadro 1 para esquematização dos dados encontrados.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos no Quadro 1 demonstra uma variedade de metodologias empregadas e resultados relevantes que enriquecem a compreensão sobre o impacto das intervenções nutricionais em crianças com TEA, especialmente quando analisadas por meio de marcadores bioquímicos. A maioria dos artigos analisados foi publicada em periódicos classificados com estratos elevados no Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Os biomarcadores são indicadores biológicos que podem ser medidos para avaliar processos fisiológicos, patológicos ou respostas a tratamentos. No contexto do TEA, os biomarcadores são usados para monitorar a resposta ao tratamento e compreender os mecanismos biológicos subjacentes ao transtorno (KELLER *et al.*, 2021). Esses marcadores podem ser moleculares, como citocinas, miRNAs, proteínas específicas ou metabólitos, que refletem a atividade biológica no organismo (ALLAN *et al.*, 2024).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos com base nos critérios pré-estabelecidos.



Fonte: Adaptado do fluxograma Page *et al.* (2021).

Quadro 1: Características dos Estudos sobre Intervenções Nutricionais em TEA incluídos no estudo.

Autor/Ano	Qualis Capes	Objetivo do estudo	Metodologia do estudo	Influência da Dieta no TEA	Marcador Bioquímico Utilizado
Kandeel *et al.* (2024)	A4	Investigar o efeito de leite de camelo nos sintomas do TEA.	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre leite de camelo.	Leite de camelo mostrou efeitos promissores na melhoria de comportamentos sociais e em biomarcadores inflamatórios.	Citocinas inflamatórias, antioxidantes, e outros biomarcadores.
Isla-Torres *et al.* (2022)	C	Investigar os nutrientes que podem ajudar a reduzir os sintomas do TEA.	Revisão de literatura sobre intervenções dietéticas.	O uso de nutrientes como vitaminas B, C e ômega-3 podem melhorar os sintomas gastrointestinais e comportamentais.	Vitaminas B, C, Ômega-3, e outros suplementos nutricionais.

Monteiro *et al.* (2020)	B1	Avaliar intervenções nutricionais no TEA	Revisão sistemática	Dietas variáveis com impacto limitado, sem validação.	Não especificado.
Keim *et al.* (2022)	A2	Investigar os efeitos da suplementação com ácidos graxos ômega-3 e -6 para reduzir marcadores inflamatórios.	Ensaio clínico randomizado controlado para avaliar suplementação de ácidos graxos.	Suplementação com ácidos graxos ômega-3 e -6 reduziu inflamação, mas efeitos sobre os sintomas comportamentais foram inconclusivos.	Citocinas IL-2 e outros marcadores de inflamação.
Keller *et al.* (2021)	A2	Avaliar o efeito da dieta sem glúten e sem caseína (GFCF) no TEA.	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre dieta GFCF.	Dieta GFCF mostrou efeitos variados, sem resultados consistentes para melhora nos sintomas principais.	Citocinas inflamatórias.
Allan *et al.* (2024)	A2	Analisar os efeitos da dieta cetogênica nas alterações do microbioma intestinal e biomarcadores inflamatórios.	Estudo piloto de dieta cetogênica em crianças com TEA.	A dieta cetogênica reduziu marcadores inflamatórios e alterou o microbioma intestinal, mostrando melhorias no comportamento social.	BDNF, citocinas, e microbioma intestinal.
Kong *et al.* (2021)	A2	Investigar os efeitos da terapia com probióticos e ocitocina no TEA.	Ensaio clínico randomizado controlado para probióticos e oxitocina no TEA.	A combinação de probióticos e ocitocina demonstrou melhorias em comportamento social e redução de sintomas em crianças com TEA.	Oxytocina e microbioma fecal.
Quan *et al.* (2021)	A1	Avaliar a eficácia e segurança de uma dieta sem glúten e sem caseína (GFCF) em crianças com TEA.	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs).	A dieta GFCF pode reduzir comportamentos estereotípicos e melhorar a cognição em crianças com TEA.	SMD (Standard Mean Difference), análise de comportamentos sociais e cognitivos.
Rossignol, Frye (2021)	A1	Avaliar a eficácia do tratamento com cobalamina (B12) para TEA.	Revisão sistemática com meta-análise sobre B12 no TEA.	O tratamento com B12 melhora a capacidade de metilação e os sintomas comportamentais do TEA.	Metilação, glutationa, e outros marcadores metabólicos.
Yu *et al.* (2022)	A4	Avaliar a eficácia e segurança das dietas em crianças com TEA.	Meta-análise de estudos globais com dietas como GFCF e cetogênica.	A dieta GFCF e cetogênica mostraram efeitos positivos em sintomas principais, com melhorias no comportamento social.	Nenhum específico, análise de resultados comportamentais.

Fonte: Elaboração própria.

A dieta desempenha um papel significativo na modulação de marcadores bioquímicos em indivíduos com TEA (KELLER *et al.*, 2021). Estudos mostraram que intervenções dietéticas específicas, como a dieta sem glúten e caseína, suplementação com ácidos graxos essenciais e

dietas cetogênicas, podem influenciar marcadores inflamatórios e metabólicos, como citocinas e miRNAs cerebrais, que são associados a respostas imunológicas e funções cognitivas (YU *et al.*, 2022; QUAN *et al.*, 2022). Além disso, a vitamina B12, como biomarcador, também tem sido investigada por sua influência nas funções neurológicas e no metabolismo cerebral, mostrando um efeito positivo na melhora de sintomas do TEA (ROSSIGNOL, FRYE, 2021).

Além disso, a vitamina B12 foi considerada um marcador promissor para melhorar a função cognitiva e social de indivíduos com TEA, com boa correlação entre a suplementação e uma melhora significativa no comportamento social (ROSSIGNOL, FRYE, 2021). A glutationa, como marcador redox, também se mostrou confiável ao refletir a capacidade antioxidante no cérebro (KELLER *et al.*, 2021).

A relação entre dieta e biomarcadores é evidenciada na capacidade da dieta adequada de modular e ajustar os níveis de marcadores inflamatórios, melhorando os sintomas comportamentais e cognitivos em crianças com TEA (YU *et al.*, 2022). Isso porque, intervenções dietéticas específicas, como a suplementação nutricional e dietas estruturadas, são capazes de ajustar os níveis de citocinas inflamatórias e outros marcadores bioquímicos, que estão frequentemente elevados em indivíduos com TEA (KELLER *et al*., 2021). No entanto, os efeitos podem ser variáveis de acordo com o tipo de dieta e as características individuais dos pacientes, como é apresentado em várias análises e meta-análises sobre a eficácia de dietas específicas (KONG *et al.*, 2021; KEIM *et al.*, 2022).

A maioria dos artigos apresentam meta-análises robustas e ensaios clínicos randomizados, proporcionando dados consistentes sobre a eficácia das dietas no controle dos sintomas do TEA. Dito isso, os resultados dos estudos apontam uma tendência positiva na modulação da dieta, com significativas melhoras nos sintomas comportamentais, sociais e cognitivos desses indivíduos. A utilização de dietas específicas, como a dieta sem glúten e caseína e a suplementação com ácidos graxos, têm mostrado benefícios na redução de inflamação, melhora da função cognitiva e modulação da microbiota intestinal (KELLER *et al.*, 2021; ALLAN *et al.*, 2024). No entanto, é importante observar que os resultados variam dependendo dos indivíduos e da duração do tratamento, (KEIM *et al.*, 2022).

Os estudos analisados revelaram que diferentes intervenções nutricionais apresentam potencial para modular sintomas do TEA por meio de alterações em marcadores bioquímicos. O estudo de Kandeel *et al.* (2024) destacou os efeitos do leite de camelo na redução de citocinas inflamatórias e melhora no comportamento social, sugerindo uma ação anti-inflamatória relevante. De modo semelhante, Rossignol e Frye (2021) observaram que a suplementação com

vitamina B12 contribuiu para a melhora na metilação e nos sintomas comportamentais, reforçando a importância dos marcadores metabólicos no TEA.

Isla-Torres *et al.* (2022) apontaram benefícios na utilização de vitaminas B, C e ômega-3, com melhora nos sintomas detectadas por meio de parâmetros nutricionais. Keim *et al.* (2022), ao investigar a suplementação com ácidos graxos ômega-3 e ômega-6, identificaram redução em citocinas inflamatórias, ainda que os efeitos comportamentais tenham sido limitados.

Keller *et al.* (2021) e Quan *et al.* (2021) avaliaram a dieta GFCF e relataram efeitos variáveis, embora Quan *et al.* (2021) tenham destacado benefícios na cognição e em comportamentos estereotípicos, Yu *et al.* (2022), ao realizar uma meta-análise, reforçaram os efeitos positivos dessas dietas tanto nos sintomas principais quanto no comportamento social.

A dieta cetogênica foi analisada por Allan *et al.* (2024), que evidenciaram alterações no microbioma intestinal e na redução de citocinas inflamatórias, além de melhora no comportamento social. Essas mudanças indicam uma possível relação entre o eixo intestino-cérebro e a manifestação dos sintomas do TEA. Monteiro *et al.* (2020), embora com conclusões mais cautelosas, reconheceram o potencial de intervenções nutricionais, destacando a necessidade de maior padronização metodológica nos estudos.

4. **Conclusões**

Com base nos estudos analisados, foi detectado que as intervenções nutricionais possuem potencial significativo na modulação dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista, especialmente quando avaliados por marcadores bioquímicos que permitem um acompanhamento objetivo dos resultados. Embora os resultados observados sejam, em grande parte, positivos, demonstrando melhorias em aspectos como comportamento social, função cognitiva e redução de marcadores inflamatórios, a variabilidade dos achados entre os estudos ressalta a necessidade de mais pesquisas padronizadas com amostras maiores e metodologias consistentes. A relação entre dieta e biomarcadores é uma área promissora, e estratégias como dietas sem glúten e caseína, suplementação com ácidos graxos essenciais, probióticos e vitaminas têm mostrado resultados benéficos.

No entanto, mais estudos são necessários para consolidar essas evidências científicas, garantir a eficácia a longo prazo e entender melhor os mecanismos biológicos envolvidos. Dessa forma, a nutrição surge como uma estratégia complementar válida, com potencial para melhorar a qualidade de vida de crianças com TEA, mas carecendo de padronização nas abordagens terapêuticas e acompanhamento contínuo dos resultados.

5. **Referências**

ALLAN, N. P. *et al.* Ketogenic diet induced shifts in the gut microbiome associate with changes to inflammatory cytokines and brain-related miRNAs in children with autism spectrum disorder. **Nutrients**, v. 16, n. 10, p. 1401, maio 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/nu16101401.

ISLA-TORRES, Franco Cristhofer *et al.* Abordaje dietético terapéutico de niños con trastorno del espectro autista. **Revista de la Facultad de Medicina Humana**, v. 22, n. 4, p. 865-877, 2022. DOI: http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v22i4.4729.

KEIM, S. A. *et al.* Randomized controlled trial of omega-3 and -6 fatty acid supplementation to reduce inflammatory markers in children with autism spectrum disorder. **J Autism Dev Disord**, v. 52, n. 12, p. 5342-5355, dez. 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s10803-021-05396-9.

KANDEEL, M. *et al.* Meta-analysis of the efficacy of camel milk consumption for improving autism symptoms in children in randomized clinical trials. **Open Vet J**, v. 14, n. 9, p. 2441-2452, set. 2024. DOI: https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i9.33.

KELLER, Amélie *et al.* The effect of a combined gluten-and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 470, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13020470.

KONG, Xue-Jun *et al*. Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1552, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13051552.

MONTEIRO, Manuela Albernaz *et al.* Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, p. e2018262, 2020. DOI: https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018262.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 02/4 - Dia Mundial de Conscientização sobre o Autismo. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/02-4-dia-mundial-de-conscientizacao-sobre-o-autismo-3/. Acesso em: 3 mar. 2025.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [S. l.], v. 372, n. 71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

QIN, Lei *et al.* New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n. 1, p. 322, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s40001-024-01916-2.

QUAN, L. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. **Nutr Rev**, v. 80, n. 5, p. 1237-1246, abr. 2022. DOI: https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073.

ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE, Richard E. The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 8, p. 784, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm11080784.

YU, Y. *et al.* Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic literature review and meta-analysis. **Front Neurol**, v. 13, p. 844117, mar. 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844117.

6. **Declaração de conflito de interesse:**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.