**FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DE ÚLCERAS PÉPTICAS EM PACIENTES INTERNADOS NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA**

Emile de Jesus Santos¹

Luys Antônyo Vasconcelos Caetano2

Graziane da Silva Portela Pinto3

Amanda Lorraine Pereira Silva4

Andrew Samuel Helal Santos5

Andreza Lima Pires6

Emanuele Paula Lopes Cavalcanti7

Larissa Ramos Porto8

Ana Cristina Santos Rocha Oliveira9

Cassio Adriano Zatti10

**RESUMO**

**Objetivo**: Descrever acerca dos fatores de riscos e os métodos para prevenção de úlceras de pépticas em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva. **Metodologia**: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada por meio da análise nas bases de dados, disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo elas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS). Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em cruzamento com o operador booleano *and*, sendo selecionados 10 estudos para compor essa revisão. **Resultados e Discussão:** Evidenciou-se que entre os fatores de risco para ao aparecimento de ulcerações pépticas em pacientes internados nas unidades intensivas destacam-se a presença da elevada acidez intraluminal gástrica, a indicação errônea da profilaxia em pacientes na UTI, a continuidade inadequada da terapêutica nas enfermarias e fatores como a transferência de pacientes, histórico de doenças hemorrágicas, hospitalização por tempo prolongado, histórico de cirurgia, intubação e também a idade. Além disso, aflição, angústia, ansiedade e estresse também foram associadas ao aparecimento de ulcerações e lesões na mucosa gástrica. Entre as medidas profiláticas dessa patologia, observou-se o uso de inibidores dos receptores de histaminas (IRHs) e o uso de fármacos como os inibidores de bomba de prótons (IBP) com a finalidade de suprimir a acidez gástrica, dentes eles foram relatados o uso de pantoprazol intravenoso e Esomeprazol 40. **Considerações Finais**: Portanto, observa-se que os fatores de risco para as úlceras pépticas incluem elevada acidez gástrica, a indicação errônea da profilaxia farmacológica e a continuidade por tempo superior ao recomendado. Para prevenção da ocorrência das úlceras pépticas tem-se o uso de fármacos supressores de acidez até os fatores de risco não estarem mais presentes.

**Palavras-chave**: Fatores de risco; Prevenção; Úlceras pépticas; Unidades de terapia intensiva.

**Área Temática:** Temática Livre Para Todas as Áreas.

**E-mail:** emileuneb18.1@gmail.com

¹Enfermagem, Universidade do Estado da Bahia, Salvador-Bahia, emileuneb18.1@gmail.com.

²Medicina, Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-Minas Gerais, luysantonyo2017@hotmail.com.

3Farmácia, Universidade Federal do Pará, Belém-Pará, graziane8portela@gmail.com.

4Medicina, Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos, Gama-Distrito Federal, amanda.pereira@medicina.uniceplac.edu.br.

⁵Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-Maranhão, andrew.helal@discente.ufma.br.

⁶Enfermagem, Centro Universitário de Excelência, Feira de Santana-Bahia,andrezalima149@gmail.com

⁷Enfermagem, Universidade Federal da Paraíba, João-Pessoa, emanuelepaula@gmail.com

8Medicina, Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo- São Paulo, larissa.porto@uni9.edu.br

9Enfermagem, Centro Universitário Alfredo Nasser, Aparecida de Goiânia-Goiás, sanacristina071@gmail.com.

10Enfermeiro, Universidade Federal de Santa Maria, Palmeira das Missões-Rio Grande do Sul, enfcassio@hotmail.com.

**1. INTRODUÇÃO**

A úlcera péptica é uma lesão no tecido mucoso com maior ocorrência no estômago e na região proximal duodenal, a qual pode atingir camadas mais internas, como a submucosa e a muscular. A úlcera é ocasionada por desequilíbrio em diversos aspectos, por exemplo alimentação, aumento na secreção ácida e estresse, pode contribuir para o desenvolvimento de danos ao trato gastrointestinal (KUNA *et al*., 2019), já que, esse é o principal sistema que responde aos fatores relacionados ao estresse (ZHAO; XUE; SUN, 2020). Nesse contexto, pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTIs) possuem maior probabilidade de desenvolver lesões na mucosa por estresse (SAEED; BASS; CHAISSON, 2022), tendo em vista que as doenças graves provocam alterações no fluxo sanguíneo e impactam esses tecidos, os quais são sensíveis às mudanças na circulação do sangue (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016).

É preciso destacar que as alterações hemodinâmicas são constantes em pacientes admitidos nas UTIs, nesse sentido, essas repercussões são manifestadas na forma de hipotensão, de vasoconstrição, de baixa perfusão tecidual e de isquemia, as quais interferem diretamente na mucosa do aparelho digestivo. Essas alterações refletem na produção dos mecanismos protetores que compõem o muco, assim a diminuição de prostaglandinas atenua a quantidade de bicarbonato, o que contribui para menor proteção. Além disso, a disparidade nos mediadores vasculares como o óxido nítrico (NO), o qual é um vasodilatador e encontra-se em concentrações reduzidas, somado ao aumento da endotelina-1 de ação vasoconstritora, provoca instabilidades circulatórias (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016).

O fator crucial para o desenvolvimento de úlceras e sangramento gástrico é a elevada acidez intraluminal gástrica, que é potencializada pelo jejum (MENDES *et al*, 2019). Dessa forma, esse desequilíbrio favorece a lesão na mucosa, a qual, em algumas situações, pode resultar em hemorragias (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016).

Existem doentes que apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de úlceras por estresse, de modo que a ventilação mecânica e a coagulopatia são mais relevantes nesse cenário (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016; SAEED; BASS; CHAISSON, 2022). O processo de ventilação mecânica é responsável por gerar pressão positiva, a qual reduz o fluxo sanguíneo esplâncnico (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016).

Nessa perspectiva, a ocorrência de sangramento no trato gastrointestinal na presença dos fatores de risco é de 3,7%, por outro lado, pacientes sem essas condições representam 0,1% . É importante ressaltar que, a perda de sangue nas úlceras por estresse possui 49% de mortalidade, contra 9% dos que não dispõe desse sangramento, soma-se a isso sua relação direta com mais tempo nas UTIs (SAEED; BASS; CHAISSON, 2022).

Dessa maneira, dentro dos primeiros 3 dias após a admissão, lesões do trato gastrintestinal superior evidentes na endoscopia podem ser encontradas em até 90% dos pacientes críticos; menos de 50% dos pacientes terão sangramento oculto -aspirado gástrico guaiaco positivo ou fezes guaiaco positivas-, e cerca de 5% terão sangramento manifesto (hematêmese, aspirado gástrico sanguinolento, melena ou hematoquesia) (MENDES *et al*., 2019). Algumas causas com menos impacto são cirurgias extensas, insuficiência renal, traumatismo craniano grave, sepse, hipotensão, entre outras (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016).

Para a profilaxia, sabe-se que o início da administração de dieta enteral já é capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de úlcera de estresse (LUNARDELLI, 2016). Em alguns trabalhos denota-se que a terapêutica é indicada para pacientes que apresentam risco de hemorragias, sendo indicado o uso de medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBPs), inibidores dos receptores de histaminas (IRHs) e sucralfato. Esses fármacos são requeridos nos ambientes de UTIs devido à associação do maior risco de ulcerações e o tempo de permanência nesses locais. Entretanto, não há um consenso na literatura no que diz respeito à terapia profilática (SAEED; BASS; CHAISSON, 2022), tendo em vista que alguns estudos reforçam a ampla utilização, com surgimento de pneumonias, graças a atenuação do efeito bacteriostático (HUANG *et al*., 2018).

Além da questão pulmonar, outra complicação relatada é a infecção por *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Esses fenômenos são explicados em virtude do desequilíbrio causado no ácido gástrico, que atua no combate aos microrganismos (BUENDGENS; KOCH; TACKE, 2016).

Nesse sentido, devido à relevância das lesões na mucosa do trato gastrointestinal em pacientes nas UTIs, bem como as hemorragias decorrente das ulcerações, é fundamental entender a interferência das condições que determinam o risco e a prevenção nos indivíduos, os quais desenvolvem essa enfermidade. Assim, esse trabalho tem por finalidade elucidar para estudantes e profissionais da saúde o panorama dos fatores de risco e da prevenção de úlceras pépticas em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva.

**2. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tendo como o objetivo principal utilizar métodos para identificar, selecionar e sintetizar os resultados sobre uma determinada área de conhecimento. O presente trabalho utilizará a estratégia PICo (Quadro 1), para formulação da pergunta norteadora: “Quais são os fatores de risco e prevenção de úlceras pépticas em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva ?’’. No qual o “P”, identifica-se como população de análise do estudo, o “I” o conceito que se pretende investigar e o “Co” está relacionado ao contexto.

**Quadro 1.** Aplicação da estratégia PICo.

| **Acrônimo** | **Definição** | **Aplicação** |
| --- | --- | --- |
| P | População | Pacientes |
| I | Interesse | Fatores de risco e prevenção de úlceras pépticas |
| Co | Contexto | Unidades de terapia intensiva |

**Fonte:** Elaborado pelos autores, 2022.

A busca metodológica foi realizada por meio da análise nas bases de dados, disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo elas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS). Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em cruzamento com o operador booleano *and*, da seguinte forma: *‘’*Fatores de Risco’’ *and* ‘’Prevenção’’ *and* ‘’Úlceras Pépticas’’ *and* ‘’Unidades de Terapia Intensiva’’, encontrando 79 trabalhos.

Foram estabelecidos os critérios de inclusão, considerando: artigos publicados na íntegra em texto completo, nos últimos dez anos (2018-2022), na língua inglesa, portuguesa e espanhola, encontrando 36 artigos. Posteriormente, foi realizada a leitura minuciosa dos títulos e resumos, seguidas dos artigos elegíveis na íntegra, descartando artigos conforme os critérios de exclusão: publicações que não contemplasse o objetivo do estudo, artigos na modalidade de tese, dissertações e revisões, sendo que artigos duplicados não foram contabilizados. Desta forma, foram selecionados 11 artigos para compor a amostra bibliográfica desta revisão.

O trabalho apresenta como benefícios a descrição dos fatores de risco e as medidas preventivas para tromboembolismo em pacientes críticos internados nas unidades intensivas, possibilitando, dessa forma, a identificação dos pacientes que apresentam maiores fatores predisponentes para essa complicação clínica associada a desfechos desfavoráveis como aumento do tempo de internação, custo da assistência e morbimortalidade.

O estudo dispensou submissão ao Conselho de Ética e Pesquisa, por não tratar de pesquisas clínicas que envolvam animais e seres humanos, e apenas realizar coletas de informações em sistemas secundários de domínio público.

**3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Um estudo para avaliação da adesão a um protocolo de profilaxia contra úlceras de estresse em um hospital universitário terciário, demonstrou que a baixa adesão às medidas profiláticas de úlcera de estresse em pacientes admitidos nas unidades intensivas pode estar associado a discrepâncias entre o que é recomendado pelas diretrizes médicas em relação aos estudos clínico, não contemplando algumas condições clínicas como as vítimas de queimaduras, entre outros. Além disso, outro fator de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas, a indicação errônea da profilaxia em pacientes na UTI, e a continuidade inadequada da terapêutica nas enfermarias, acarretando em maior custo da assistência, eventos adversos e risco de interações medicamentosas (SANTOS *et al.*, 2020).

Os pacientes das Unidades de Terapia Intensiva, já se encontram debilitados em virtude de alguma comorbidade, o que ocasiona um ambiente de aflição, angústia, ansiedade e estresse, que em conjunto favorecem o aparecimento de ulcerações e lesões na mucosa gástrica. Essas podem ser superficiais e assintomáticas ou evoluem gradativamente para intensos sangramentos gastrointestinais (GI). Entretanto, devido a gama de variações desses sacramentos e suas características muito comuns, o diagnóstico é identificado e, muitas vezes, errôneo. A taxa de correlação de úlceras por estresse como causa primordial para sangramentos GI por endoscopia não chega a metade dos casos relacionados. Logo, há um aumento da taxa de morbimortalidade entre os pacientes das UTIs associados a úlceras por estresse (MARKER; KRAG; MØLLER, 2017).

Os resultados do ensaio observacional entre adultos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva por condição aguda, e com risco de sangramento gastrointestinal, no qual foram prescritos 40 mg de pantoprazol intravenoso ou placebo diariamente durante a permanência na UTI. Nas análises não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo pantoprazol e o grupo para o placebo nas taxas da população total do estudo, mas foram encontrados uma interação entre o efeito da intervenção e a gravidade da doença o que sugere maior mortalidade em 90 dias entre os pacientes que tiveram mais doença grave e recebeu pantoprazol (KRAG *et al*., 2018).

A profilaxia farmacológica de úlcera de estresse (SUP) é indicada para pacientes com alto risco de sangramento gastrointestinal (GI) associada ao estresse, em contrapartida, pacientes que recebem alimentação enteral, o efeito preventivo do SUP não é bem conhecido. Entrelaçado a isso, foi realizado análise de subgrupo, análise de sensibilidade e viés de publicação, no qual foram explorados uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados (RCTs) para avaliar o efeito do SUP farmacológico em pacientes submetidos a alimentação por via enteral em sangramento gastrointestinal GI relacionado ao estresse (HUANG *et al*., 2018).

Evidenciou-se que, pacientes que receberam nutrição enteral na Unidade de Terapia Intensiva a Profilaxia de úlcera de estresse farmacológico não mostrou efeito benéfico no sangramento gastrointestinal, mortalidade geral, Clostridium difficile infecção, no tempo de permanência hospitalizado ou tempo de permanência com ventilação mecânica, entretanto, foi associado um aumento significante da incidência de Pneumonia Hospitalar (HUANG *et al*., 2018).

O estudo observacional comparou 2 abordagens de profilaxia de úlcera de estresse implementadas na unidade de terapia intensiva entre adultos que necessitam de ventilação mecânica, e foi enriquecido com informações individuais dos registros médicos eletrônicos do hospital e quatro outros bancos de dados administrativos. Os principais achados foram que não foram observadas diferenças em mortalidade intra-hospitalar por todas as causas e o sangramento gastrointestinal foi superior entre pacientes que fizeram uso dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) e dos bloqueadores dos receptores de histamina-2 (H2RBs), e isso pode ser explicado por maior índice de doença renal crônica, por uso de aspirina e anticoagulantes (GLASSER *et al*., 2022).

Um estudo de coorte que comparou a eficácia e a segurança de diferentes regimes de esomeprazol (20 mg vs 40 mg) como profilaxia de úlcera de estresse em pacientes criticamente enfermos com fatores de risco importantes para ulceração por estresse, constatou que o uso do Esomeprazol 40 não foi superior ao do Esomeprazol 20 em termos de prevenção de sangramento gastrointestinal em pacientes críticos. Por outro lado, pneumonia, infecção por Enterobacteriaceae e a duração da ventilação foram significativamente maiores com Esomeprazol 40 (AL SULAIMAN *et al.*, 2020).

Já um estudo multicêntrico que supervisionou a continuação inadequada da profilaxia de úlcera de estresse, ao observar os padrões de prescrição, uma vez que superutilização resultante da profilaxia é cara e expõe os pacientes aos possíveis efeitos colaterais desses medicamentos, como infecção por Clostridium difficile, pneumonia associada ao ventilador, nefrite intersticial, demência, osteoporose e mortalidade. Em pacientes internados na unidade de terapia intensiva, a introdução de uma intervenção simples e agrupada resultou em uma diminuição significativa na continuação inadequada da profilaxia da úlcera de estresse na alta hospitalar e uma redução nas complicações reconhecidas e economia substancial de custos (ANSTEY *et al*, 2019).

O fator crucial para o desenvolvimento de úlceras e sangramento gástrico é a elevada acidez intraluminal gástrica, que é potencializada pelo jejum, sendo comumente usado fármacos supressores de acidez na profilaxia farmacológica, ou seja, inibidores da bomba de prótons (MENDES *et al.*, 2019).

Diante dos estudos foi possível concluir que o risco de sangramento deve ser considerado em cada paciente, com isso o uso de profilaxia da úlcera de estresse é apropriado para os pacientes em alto risco, já os pacientes em baixo risco não devem dar início à (ou manter, caso previamente iniciada) profilaxia da úlcera de estresse. Quando é recomendada a profilaxia da úlcera de estresse, o uso de um inibidor da bomba de prótons é indicado sem recomendação de um regime terapêutico específico. A exceção se dá para os casos de infecção por C. difficile, nos quais se dá preferência aos antagonistas do receptor H2 da histamina. Uma vez tendo o paciente passado a receber nutrição enteral e não mais estarem presentes os fatores de risco, a profilaxia da úlcera de estresse deve ser cessada. Ademais, tem-se como conclusão clara que, como o custo da profilaxia é pequeno em comparação aos custos das complicações, a alternativa mais eficaz será a dominante (MENDES *et al.*, 2019).

O uso inadequado de supressores da acidez gástrica é mantido em grande proporção de pacientes após a resolução dos fatores de risco, até mesmo após a alta da unidade de terapia intensiva ou do hospital, assim estendendo os potenciais riscos e custos associados à profilaxia da úlcera de estresse além da unidade de terapia intensiva (MENDES *et al.*, 2019).

Em estudo de Oliveira *et al.* (2022), que abordou os principais fatores de risco para o surgimento das úlceras nas unidades de terapia intensiva, pode destacar: a transferência de pacientes, coagulopatias, prolongada hospitalização, cirurgia, idade, e entubação. Ademais, medicamentos usados para profilaxia possuem efeitos positivos no quadro clínico do paciente.

O uso da profilaxia, na unidade de terapia intensiva, como forma de prevenção as úlceras acometidas, são importantes para a diminuição da taxa de mortalidade, o uso de nutrição enteral, destaca-se como preventivo, por não encontrar taxas significativas de sangramento no sistemas gastrintestinal (SAEED, 2022).

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As úlceras pépticas e os sangramentos gástricos surgem a partir da elevada acidez gástrica, sendo intensificada pelo jejum. As Unidades de Terapia Intensiva são um ambiente que podem provocar ansiedade e estresse nos pacientes, não obstante, aqueles que já se encontram fragilizados em decorrência de alguma comorbidade têm a possibilidade de desenvolver úlceras na mucosa gástrica que podem evoluir para sangramentos gástricos. Para o surgimento dessa doença, tem-se como fatores de risco a transferência de pacientes, histórico de doenças hemorrágicas, hospitalização por tempo prolongado, histórico de cirurgia, intubação e também a idade. Além disso, o uso de fármacos inibidores da bomba de prótons e de bloqueadores dos receptores de histamina-2 podem provocar sangramento gastrointestinal. Dessa forma, os profissionais de saúde precisam atentar-se com a indicação errônea da profilaxia farmacológica e a continuidade por tempo superior ao recomendado. Para prevenção da ocorrência das úlceras pépticas tem-se o uso de fármacos supressores de acidez e o uso da nutrição enteral até os fatores de risco não estarem mais presentes.

**REFERÊNCIAS**

AL SULAIMAN, K. *et al*. Comparison between esomeprazole 20 mg Vs 40 mg as stress ulcer prophylaxis (SUP) in critically ill patients: A retrospective cohort study. **Pharmacol Res Perspect**, v. 8, n. 4, p. 1-7, ago. 2020.

ANSTEY, M. H. *et al.* Clinical and economic benefits of de-escalating stress ulcer prophylaxis therapy in the intensive care unit: A quality improvement study. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 47, n. 6, p. 503-509, nov. 2019.

BUENDGENS, L.; KOCH, A.; TACKE, F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. **World J Crit Care Med**., v. 5, n. 1, p. 57-64, 2016.

GLASSER, N.; SARTIPY, U. Stress ulcer prophylaxis in the cardiac surgery intensive care unit. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 62, n. 2, p.1-2, mar. 2022.

HUANG, H. B. *et al*. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care,** v. 22, p. 1-9, 2018.

KRAG, M. et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 23, p. 2199-2208, 2018.

KUNA, L.; JAKAB, J.; SMOLIC, R.; RAGUZ-LUCIC, N.;, VCEV, A.; SMOLIC, M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. **J Clin Med**., v.8, n.2, p. 1-19, 2019.

LUNARDELLI, E. B. Protocolo Clínico – Profilaxia de Úlcera de Estresse. Hospital Universitário Professor POLYDORO Ernani de São Thiago. **Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Catarina**, 2016.

MARKER, S.; KRAG, M.; MØLLER, M. H. What’s new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 8, p. 1132–1134, 25 fev. 2017.

MENDES, J. J. *et al*. Diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, p. 5-14, 2019.

MENDES, J. J. *et al*. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos guidelines for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 1, p. 5-14, jan./mar. 2019.

OLIVEIRA, R. C. C. *et al*. Prescrições em Unidade de Terapia Intensiva Devem Adequar-se aos Fatores de Risco na Prevenção de Sangramento por Úlcera de Estresse. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 34, 2022.

SAEED, M.; BASS, S.; CHAISSON, N. F. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis?. **Cleve Clin J Med**., v.89, n.7, p. 363-367, 2022.

SAEED, M; BASS, S; CHAISSON, N. F. Quais pacientes de UTI precisam de profilaxia para úlcera de estresse?. **Cleveland Clinic Journal of Medicine** , v. 89, n. 7, pág. 363-367, 2022.

SANTOS, Y. A. P. *et al*. Adherence to a stress ulcer prophylaxis protocol by critically ill patients: a prospective cohort study. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 37-42, 2020.

ZHAO, D. Q.; XUE, H.; SUN, H. J. Nervous mechanisms of restraint water-immersion stress-induced gastric mucosal lesion. **World J Gastroenterol**., v. 26, n. 20, p. 2533-2549, 2020.