

Centro Universitário de Adamantina
Revista Científica OMNIA Saúde
e-ISSN 1806-6763
<https://doi.org/10.29327/ros.v7i1.826>

Dhayse Bortoluci de Oliveira Corvelloni**,
Rubia Soares Alcantara da Silva¹,
Bruno Ambrosio da Rocha¹,
Mayra Paio Monção¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário
de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
dhayse_bortoluci@hotmail.com

Recebido em: 31/07/2024
Aceito em: 01/10/2024

Abstract: Skin lesion is a disturbance of the structure of the epidermis and underlying tissues, which leads to changes in the affected tissues. Its healing can be hampered by numerous tissue and systemic changes, which places a burden on the public health system. Therefore, therapies that improve the healing process are considered prospects for improving quality of life. N-acetylcysteine (NAC) has antioxidant and anti-inflammatory activities of interest in the healing process. The objective of this proposal is to analyze, through an integrative literature review, the healing activity of NAC on skin wounds. Literature review articles and clinical case presentations published between 2007 and 2024 were selected, using the descriptors collagen, healing, antioxidant, reactive oxygen species, inflammation and N-acetylcysteine, in the PUBMED, UP TO DATE and BIREME. 39 articles published in English and Portuguese were selected and 10 articles without available abstracts and those not related to the topic of interest were excluded and 29 articles were selected. Wound healing is a complex process that can be divided into 3 overlapping phases of inflammatory reaction, proliferation and remodeling. This process may be associated with hyperactivity of reactive oxygen species (ROS), deficiency of blood vessels and immaturity of the epidermis, which will induce an impaired healing process. N-

Resumo: A lesão cutânea é uma perturbação da estrutura da epiderme e dos tecidos subjacentes, que leva à alteração dos tecidos afetados. A cicatrização da mesma pode ser prejudicada por inúmeras alterações teciduais e sistêmicas o que provoca ônus ao sistema público de saúde. Assim, terapêuticas que melhoram o processo cicatricial são consideradas como perspectivas de melhora da qualidade de vida. A N-acetilcisteína (NAC) apresenta atividades antioxidantes e anti-inflamatórias de interesse no processo cicatricial. O objetivo da presente proposta é analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a atividade cicatrizante da NAC sobre feridas cutâneas. Foram selecionados artigos de revisão de literatura e exposição de caso clínico publicados no período de 2007 a 2024, utilizados os descritores colágeno, cicatrização, antioxidante, espécies reativas do oxigênio, inflamação e N-acetilcisteína, nas bases de dados PUBMED, UP TO DATE e BIREME. Foram selecionados 39 artigos publicados em inglês e português e excluídos 10 artigos sem resumo disponível e aqueles não relacionados ao tema de interesse e selecionados 29 artigos. A cicatrização de feridas é um processo complexo que pode ser dividido em 3 fases sobrepostas de reação inflamatória, proliferação e remodelação. Este processo pode estar associado a hiperatividade de espécies reativas de oxigênio (ROS), deficiência de vasos sanguíneos e imaturidade da epiderme, que induzirão um processo cicatricial prejudicado. A N-acetilcisteína (NAC) serve como substrato para a síntese de glutathione (GSH) no organismo, com efeito antioxidante. Isto reduz a formação de citocinas pró-inflamatórias. Também dispõe de propriedades vasodilatadoras que favorece o processo de cicatrização.

Palavras-chave: Colágeno; Cicatrizes; Antioxidante; Espécies Reativas do Oxigênio; Inflamação.

acetylcysteine (NAC) serves as a substrate for the synthesis of glutathione (GSH) in the body, with an antioxidant effect. This reduces the formation of pro-inflammatory cytokines. It also has vasodilatory properties that promote the healing process.

Keywords: Collagen; Scars; Antioxidant; Reactive Oxygen Species; Inflammation.

INTRODUÇÃO

A lesão cutânea é uma perturbação da estrutura e função normal da epiderme e dos tecidos subjacentes associados, que leva às alterações nas funções dos tecidos afetados¹. As feridas podem ser causadas por uma variedade de mecanismos, incluindo lesões traumáticas agudas na pele (abrasão, perfuração, esmagamento, queimaduras, tiro, mordida de animal, cirurgia) ou outras etiologias que causam a ruptura da pele inicialmente intacta². Não existe um período específico que diferencie claramente uma ferida aguda de uma ferida crônica, as feridas crônicas geralmente estão associadas a desequilíbrios fisiológicos que prejudicam o processo de cicatrização da ferida³. Quando ocorre estagnação ou há falha em

uma das fases da cicatrização são classificadas como lesão crônica, interferindo na qualidade de vida do paciente e provocando um aumento dos gastos em seu tratamento, o que exige a necessidade da melhoria da gestão e redução dos custos com introdução de tecnologias e inteligência para o cuidado e prevenção de doenças⁴.

Os dados sobre prevalência de lesões cutâneas são escassos no Brasil e no mundo. Recentemente, uma revisão sistemática com metanálise apresentou uma variação da prevalência por características das lesões, considerando a prevalência de 2,21 por 1.000 habitantes para lesões mistas (úlceras que ocorrem devido a hipertensão venosa crônica associada a patologias arteriais periférica) e 1,51 por 1.000 habitantes para lesões venosas (úlceras provocadas pela deficiência no retorno venoso dos membros inferiores)¹³. Adicionalmente, a prevalência de feridas crônicas identificadas no sistema de saúde, mostraram que a maioria das feridas crônicas em estudos epidemiológicos é composta por úlceras crônicas de perna⁵.

No serviço de Atenção Primária à Saúde (APS) do Brasil, a prevalência é de lesões de longa evolução que exigem alta frequência de curativos, prejudicando a qualidade de vida e a produtividade do paciente, além de ser um encargo financeiro ao sistema de saúde⁶.

O rompimento da integridade da pele provoca o aparecimento de lesões cutâneas. O processo de cicatrização é complexo, pode ser dividido em 3 fases sobrepostas de reação inflamatória, proliferação e remodelação, quando ocorre falha em uma das fases da cicatrização, surgem lesões crônicas³.

A fase inflamatória envolve respostas vasculares caracterizadas por coagulação sanguínea e hemostasia, bem como eventos celulares, incluindo infiltração de leucócitos com funções variadas na liberação de antimicrobianos e citocinas, que iniciam a resposta proliferativa para reparo de feridas⁶. Contudo, as feridas ocasionalmente resultam em uma resposta de cicatrização exagerada e levam à formação de quelóides e cicatrizes hipertróficas, reparando o tecido apenas fisicamente, mas não funcionalmente¹.

Acredita-se que o excesso de tensão do movimento excessivo sobre uma articulação, estruturas ósseas subjacentes ou perda de tecido pode desempenhar um papel no desenvolvimento dessas cicatrizes específicas³.

Quando o processo de cicatrização é interrompido, pode desenvolver-se uma ferida crônica, e isto é mais

provável de ocorrer em pacientes com distúrbios médicos subjacentes⁷. As feridas que não cicatrizam mais comuns que afetam as extremidades inferiores estão associadas à insuficiência venosa crônica, doença arterial periférica e diabetes mellitus⁸.

Os fatores de risco associados à cicatrização prejudicada de feridas que levam a complicações na cicatrização de feridas ou feridas crônicas que não cicatrizam são: infecção, tabagismo, envelhecimento, desnutrição, imobilização, diabetes, doenças vascular, terapia imunossupressora e espécies reativas de oxigênio (ROS)⁹.

Ao mesmo tempo, úlcera do pé diabético é uma das complicações de diabetes mellitus que ocorre por causas multifatoriais, em especial, por causa da glicação de proteínas e que apresenta difícil processo de cicatrizes, sendo, em alguns casos, considerada a hipótese de amputações¹⁰.

A cicatrização prejudicada de feridas pode estar associada a muitos fatores, especialmente hiperatividade de espécies reativas de oxigênio (ROS), deficiência de vasos sanguíneos e imaturidade da epiderme⁶. Nesse sentido, a N-acetilcisteína (NAC), como um antioxidante, pode resolver esses problemas inibindo a reação exagerada de ROS, promovendo a revascularização e acelerando a reepitelização⁹.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaboração desta revisão de literatura foram utilizados os seguintes descritores em saúde em português e inglês: colágeno, cicatrização, antioxidante, espécies reativas do oxigênio, inflamação e N-acetilcisteína. Estes descritores foram utilizados de forma associada utilizando o operador booleano “e”. Foram selecionados artigos de revisão de literatura e exposição de caso clínico publicados no período de 2007 a 2024, em que informações sobre o processo de cicatrização de feridas cutâneas, sua epidemiologia e as funções da N-acetilcisteína nesse processo, foi o evento de interesse. As bases de dados utilizadas para o rastreamento foram: PUBMED, UP TO DATE e BIREME. Foram selecionados 39 artigos publicados em inglês e português, considerando relevantes aqueles que apresentavam o processo de cicatrização de feridas cutâneas, sua epidemiologia e as funções do NAC.

Durante o rastreamento foi incluída a combinação das palavras-chave. Foram excluídos 10 artigos não relacionados ao tema de interesse específico e selecionados 29 artigos (figura 1).

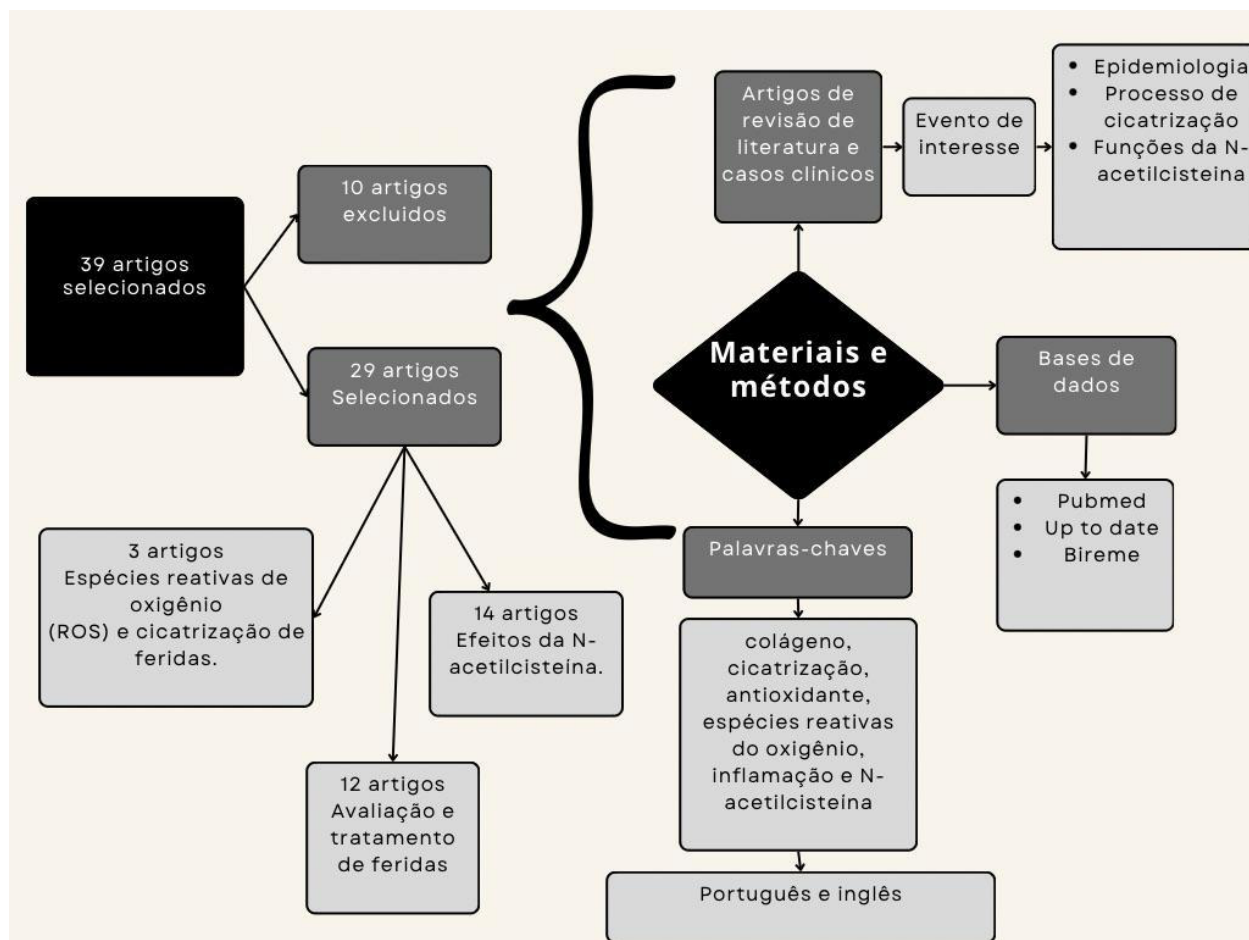


Figura 1. Fluxograma metodológico

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira fase de cicatrização de feridas é a hemostasia (fase inflamatória), destacando a importância das respostas vasculares, seguida pela fase proliferativa, onde há formação de epitélio para cobrir a superfície da ferida com crescimento concomitante de tecido de granulação para preencher o espaço da ferida³. A formação do tecido de granulação envolve a proliferação de fibroblastos, deposição de colágeno e outras matrizes extracelulares e desenvolvimento de novos vasos sanguíneos³. Uma vez que o novo tecido dentro da ferida é formado, a fase de remodelação começa a restaurar a integridade estrutural do tecido e a competência funcional, e se caracteriza pela redução e pelo fortalecimento da cicatriz⁶.

A cicatrização cutânea é complexa, com alterações vasculares e celulares. Seu processo também envolve componentes oxidantes e inflamatórios, como citocinas e espécies reativas de oxigênio (ROS), que se produzem em excesso, provocam danos sobre o tecido, causando o estresse oxidativo, induzindo a apoptose, prejudicando a cicatrização de feridas¹¹.

A N-acetilcisteína (NAC) foi introduzida nos anos 60 como um medicamento mucolítico para o tratamento

de doenças respiratórias crônicas¹². É um fármaco da classe dos expectorantes com ação mucolítica, constituído pela forma acetilada do aminoácido L-cisteína. Sua aplicação clínica é principalmente direcionada para doenças respiratórias e gastrointestinais, intoxicação por paracetamol e disfunções neurológicas e psiquiátricas¹³. Quanto ao seu uso *off label*, destaca-se na hiperglicemia e nas doenças neurodegenerativas, porém sua ação não foi totalmente esclarecida¹⁴. Enquanto nas doenças hepáticas, no traumatismo cranioencefálico, ela atua em diversas vias e os efeitos adversos sentidos são de origem gastrointestinal e anafilaxia¹³.

Além das propriedades mucolíticas e *off label*, a NAC apresenta ação antioxidante direta através do grupo tiol (-SH) livre em sua composição, o qual neutraliza radicais livres, ou indireta por meio da sua inserção no ciclo de glutatona (GSH)¹⁵. A NAC é um precursor do aminoácido L-cisteína e, conseqüentemente, do antioxidante glutatona (GSH). O grupo sulfidríla (-SH) presente na molécula de NAC contribui com a eliminação direta de espécies reativas de oxigênio, modula o estado redox do N-metil-D-aspartato (NMDA) e de receptores do ácido metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) (efeito neurotransmissor) e inibe a

ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) de células ativadas modulando a síntese de citocinas (efeito anti-inflamatório)¹⁴. Sendo assim, NAC possui função antioxidante e anti-inflamatória.

Adicionalmente, na resposta cicatricial (figura 02), a ação antioxidante da NAC é conhecida por reduzir as ROS e tem sido amplamente utilizada na clínica¹⁶. Teoricamente, o grupo carboxila do NAC permite o carregamento de óxido de grafeno (GO) para liberação sustentada e também pode melhorar as propriedades mecânicas do andaime de colágeno, tornando-o um melhor material de curativo¹⁷. Observou-se que curativo antioxidante com potencial pró-angiogênico composto por gelatina (Gel), GO e NAC promove a cicatrização de feridas. O Gel foi selecionado para melhorar a biocompatibilidade dos *scaffolds* (andaimes), enquanto o GO foi adicionado para melhorar suas propriedades mecânicas⁹.

Associado, o andaime NAC-GO-Gel teve uma propriedade mecânica mais forte e capacidade de liberação de NAC sustentador em relação ao andaime de gel único, o que resultou em uma melhor capacidade de proliferação e migração celular¹⁷.

Modelos de imobilização de feridas em camundongos revelaram que o andaime NAC-GO-Gel efetivamente acelerou a cicatrização de feridas, promoveu a reepitelização, melhorou a neovascularização e reduziu a formação de cicatrizes, mostrando um grande potencial de aplicação para o reparo de defeitos cutâneos¹⁸.

Associada ao estresse oxidativo persistente, respostas inflamatórias alteradas, angiogênese e epitelização deficientes, a cicatrização de feridas em pacientes diabéticos é prejudicada. Relata-se que a NAC resiste ao excesso de produção de ROS, estimula a angiogênese e a maturação da epiderme¹⁹.

A NAC pode ser usada para promover a cicatrização de feridas como eliminador de ROS²⁰. A NAC regula a resposta inflamatória excessiva e previne o estresse oxidativo desencadeado por ROS²¹. As propriedades do NAC de eliminação de ROS e seu efeito antiapoptose promovem a síntese óssea²². É um potente antioxidante comum que previne a necrose da estase quando aplicado topicamente²³. Promove a proliferação celular, a migração celular, a cicatrização de feridas e a expressão de colágeno através da MMP-1 via de sinalização PKC/Stat3²⁴. A MMP-1 é importante para a reconstrução da membrana basal e a proliferação de células epidérmicas e a reorganização do citoesqueleto de actina, todas as quais participam da regeneração da epiderme²⁵.

A NAC acelera o processo de cicatrização de feridas através da promoção da maturidade epidérmica e da angiogênese. Ativa o Stat3 para regular o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e facilitar o crescimento de novos vasos²⁶. O NAC promoveu o processo de cicatrização de feridas ao resistir às ROS, acelerando a maturação da epiderme e facilitando a angiogênese²⁵. (figura 2).

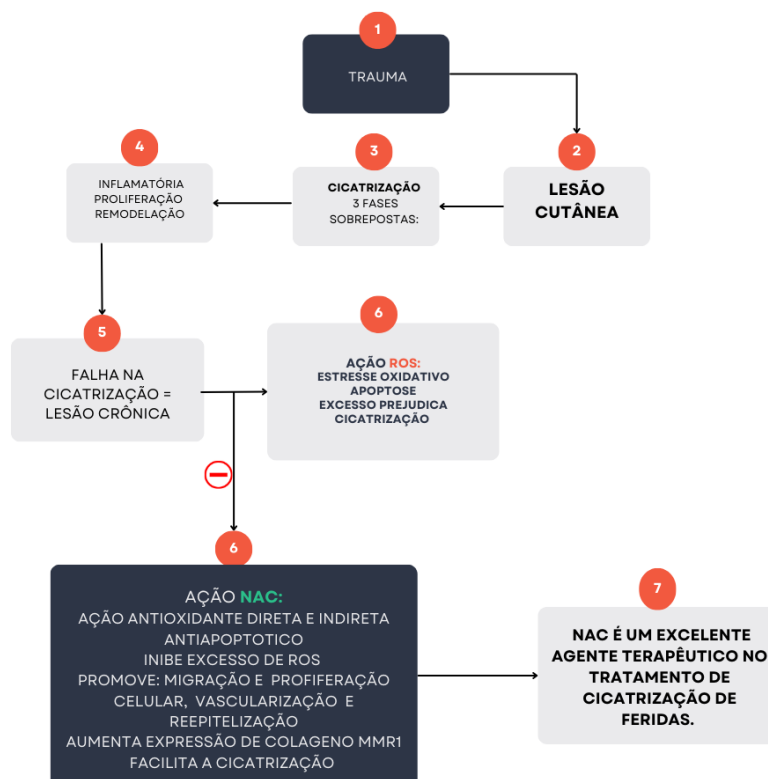


Figura 2. Atividade cicatricial da N-acetilcisteína (NAC)

CONCLUSÃO

A NAC tem efeito antioxidante direto através do grupo tiol (-SH) que neutraliza a ROS e indireto por meio da sua inserção no ciclo do antioxidante glutatona (GSH) que facilita a cicatrização através da redução da formação de citocinas pró-inflamatórias, neutralização da reação exagerada de ROS e diminuição do efeito apoptótico, estimula consequentemente a vasodilatação, migração de células, proliferação celular, revascularização, acelera a reepitelização promovendo uma maturidade epidérmica e angiogênica que facilita o processo de cicatrização.

AGRADECIMENTOS

O apoio financeiro à pesquisa e bolsas de estudo, Programa Institucional de Iniciação Científica do Centro Universitário de Adamantina, sendo contemplado com a bolsa PIVIC - protocolo 1682023.

REFERÊNCIAS

[1] Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidthen A, Josip C, Järbrink K. Prevalência de feridas crônicas na população em geral: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. *Ann Epidemiol*. 2019;29:8-15

[2] Armstrong DG, Meyr AJ. Princípios básicos da cicatrização de feridas. *Uptodate*, 12 março 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/basic-principles-of-wound-healing?search=cicatrização%20de+feridas&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1>.

[3] Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Feridas na pele humana: uma ameaça importante e crescente à saúde pública e à economia. *Regeneração de reparo de feridas*. 2009;17(6):763-771. doi:10.1111/wrr.2009.17.issue-6.

[4] Santos JB, Porto SG, Suzuki LM, Sostizzo LRZ, Antoniazzi JL, Echer IC. Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de saúde. Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS, 2011. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/34755/000790228.pdf>>.

[5] Cortez DN, Moraes JT, Ferreira IR, Silva EL, Lanza FM. Custos do tratamento de lesões cutâneas na Atenção Primária à Saúde. *ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther*. 2019; 17: e2419. Disponível em: <https://doi.org/10.30886/estima.v17.824_PT>.

[6] Florianópolis. Secretaria Municipal de Saúde. Vigilância em Saúde. Protocolo de cuidados de feridas. Coordenado por Antônio Anselmo Granzotto de Campos; Organizado por Lucila Fernandes More e Suzana Schmidt de Arruda. Florianópolis: IOESC, 2007. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/134049915626_10_2009_10.46.46.f3edcb3b301c541c121c7786c676685d.pdf>.

[7] Armstrong DG, Meyr AJ. Risk factors for impaired wound healing and wound complications. *Uptodate*, 20 Junho 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-impaired-wound-healing-and-wound-complications?search=cicatrização%20de+feridas&topicRef=15080&source=see_link>.

[8] Han G, Ceillely R. Cicatrização de feridas crônicas: uma revisão do manejo e tratamentos atuais. *Adv Ter*. 2017;34(3):599-6103. doi:10.1007/s12325-017-0478-y.

[9] Hou J, Chen L, Zhou M, et al. Multi-Layered Polyamide/Collagen Scaffolds with Topical Sustained Release of N-Acetylcysteine for Promoting Wound Healing. *Int J Nanomedicine*. 2020 Feb 28;15:1349-1361. doi: 10.2147/IJN.S232190. PMID: 32184590; PMCID: PMC7053812. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184590/>>.

[10] Liu J, Zhang P, Tian J, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; 2015(10): CD008474.

[11] Dunnill C, Patton T, Brennan J, et al. Espécies reativas de oxigênio (ROS) e cicatrização de feridas: o papel funcional das ROS e tecnologias emergentes de modulação de ROS para aumentar o processo de cicatrização. *Ferida Int J*. 2017;14(1):89-96. doi:10.1111/iwj.2017.14.issue-1.

[12] Hecke OV, Lee J. N-acetilcisteína: uma revisão rápida das evidências de eficácia no tratamento da covid-19. Nuffield Department of Primary Care Health Sciences University of Oxford, 2020. Disponível em: <<https://www.cebm.net/covid-19/n-acetylcysteine-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid-19/>>.

[13] Silva MP, Silva BP, Candido GM, et al. N - acetilcisteína: múltiplos papéis na terapêutica. *Europub Journal of Health Research*. 2022; 3(4):306-313.

[14] Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, et al. A química e as atividades biológicas da N-acetilcisteína. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:4117-4129. doi:10.1016/j.bbagen.2013.04.016.

[15] Yanping P, Huan L, Yi Y, et al. Atividades biológicas e potenciais aplicações orais da N-acetilcisteína: progressos e perspectivas. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-14. Acesso em: 17 mai de 2024.

[16] Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, et al. Influência de Processos Redox na Resposta Inflamatória da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(1):17-24.

[17] Li J, Zhou C, Lou C, et al. N-acetyl cysteine-loaded graphene oxide-collagen hybrid membrane for scarless wound healing. *Theranostics*. 2019;9(20):5839-5853. doi: 10.7150/thno.34480. PMID: 31534523; PMCID: PMC6735368. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534523/>>.

[18] Yu Q, Shen C, Wang XS, et al. Graphene Oxide/Gelatin Nanofibrous Scaffolds Loaded with N-Acetyl Cysteine for Promoting Wound Healing. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:563-578. doi: 10.2147/IJN.S392782. PMID: 36756050; PMCID: PMC9900644.. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36756050/>>.

- [19] Qian B, Li J, Guo K, et al. Biocompatible composite collagen dressing for diabetic wound healing in rat model. *Regen Biomater*. 2021;8(2):rbab003. doi: 10.1093/rb/rbab003. PMID: 33738117; P M C I D : P M C 7 9 5 5 7 2 0 . Disponível em : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738117/>>.
- [20] Oguz A, Uslukaya O, Alabalık U, et al. A N-acetilcisteína tópica melhora a cicatrização de feridas comparável ao dexpanthenol: um estudo experimental. *Int Surg* . 2015;100(4):656–661. doi:10.9738/INTSURG-D-14-00227.1.
- [21] Shen Y, Gong S, Li J, et al. O antioxidante co-carregado N-acetilcisteína atenua a citotoxicidade de nanopartículas de óxido de ferro em cardiomiócitos de hipóxia / reoxigenação. *Int J Nanomedicina* . 2019;14:6103–6115. doi:10.2147/IJN.S20982.
- [22] Feng Y, Wang L, Ma X, et al. Efeito da superprodução de espécies reativas de oxigênio na osteogênese de implantes porosos de titânio na presença de diabetes mellitus. *Biomaterials* . 2013;34(9):2234–2243. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.12.02.
- [23] Deniz M, Borman H, Seyhan T, et al. Uma droga antioxidante eficaz na prevenção da necrose da zona de estase: N-acetilcisteína. *Q u e i m a d u r a s* . 2 0 1 3 ; 3 9 (2) : 3 2 0 – 3 2 5 . doi:10.1016/j.burns.2012.06.015.
- [24] Tsai ML, Huang HP, Hsu JD, et al. A N-acetilcisteína tópica acelera a cicatrização de feridas in vitro e in vivo através da via PKC/Stat3. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):7563–7578. doi:10.3390/ijms15057563.
- [25] Gill SE, Parques WC. Metaloproteinases e seus inibidores: reguladores da cicatrização de feridas. *Int J Biochem Cell Biol* . 2008;40(6):1334–1347. doi:10.1016/j.biocel.2007.10.024.
- [26] Albasanz-Puig A, Murray J, Namekata M, et al. Papéis opostos de STAT-1 e STAT-3 na regulação da expressão do fator de crescimento endotelial vascular em células musculares lisas vasculares. *Biochem Biophys Res Commun* . 2 0 1 2 ; 4 2 8 (1) : 1 7 9 – 1 8 4 . doi:10.1016/j.bbrc.2012.10.037.
- [27] Spanamberg ES. Efeitos da N-acetilcisteína no comportamento tipo doentio induzido por LPS. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2022. Disponível em : < <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/237619>> .
- [28] Aimatar M, Batool T, Makky EA. Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects. *Curr Drug Metab*. 2016;17(2):156-67. doi: 10.2174/1389200217666151210124713. PMID: 26651980. Disponível em : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26651980/>>.
- [29] Ferreira NC. Efeito da N-acetilcisteína sobre a inflamação, estresse oxidativo e morte celular em camundongos com esteato-hepatite submetidos à isquemia e reperfusão hepática. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina de São Paulo, 2018. Disponível em : < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5132/tde-11092018-152539/publico/NatalieChavesFerreiraVersaoCorrigida.pdf>>.