

# Encefalite herpética associada a mieloma múltiplo: desafio diagnóstico

## Herpetic encephalitis associated with multiple myeloma: a diagnostic challenge

Lígia Henriques Coronatto<sup>1</sup>, Marília Martins de Moura<sup>1</sup>, Karyme Hussein Daghasanli<sup>1</sup>, Helton Benevides Santana de Oliveira<sup>1</sup>, Lígia Lorraine Araújo<sup>1</sup>, Enzo Barnabé Monteiro<sup>2</sup>, Sônia Maria Cesar de Azevedo Silva<sup>1</sup>, Ana Flávia Pincerno Pouza<sup>1</sup>

### RESUMO

O mieloma múltiplo é a segunda neoplasia onco-hematológica mais comum, correspondendo a 1% das neoplasias malignas. Trata-se de uma condição subdiagnosticada, assim como a encefalite herpética. Entretanto, é comum a relação do mieloma com infecções, em decorrência do acometimento da imunidade humoral. A encefalite viral herpética tem como principal agente o vírus do herpes simples 1. O caso foi descrito baseado em um raciocínio clínico, visando contribuir para uma melhor caracterização do quadro clínico e do diagnóstico de duas entidades clínicas que possuem baixa suspeição diagnóstica e elevada morbimortalidade. Durante o curso da investigação, foram propostas variadas etiologias como responsáveis pelo rebaixamento do nível de consciência, levando a uma pesquisa de um espectro mais amplo de hipóteses diagnósticas, as quais precederam a confirmação do diagnóstico final. O quadro clínico atípico descrito apresentou obstáculos à suspeição diagnóstica correta, pois a ausência dos sinais e sintomas característicos de ambas as doenças levaram à pesquisa de um arsenal mais amplo de diagnósticos diferenciais. Assim, o atraso no diagnóstico e o início tardio do tratamento foram fatores que contribuíram para o prognóstico reservado do paciente. A associação dessas doenças é pouco descrita na literatura, de modo que mais estudos acerca do assunto se fazem necessários.

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo; Encefalite viral; Herpes simples

### ABSTRACT

Multiple myeloma is the second most common onco-hematologic neoplasm, accounting for 1% of malignant neoplasms. As herpetic encephalitis, it is an underdiagnosed condition. However, the relation of myeloma with infections is common, due to the involvement of humoral immunity. Herpetic encephalitis has as its main etiological agent the herpes simplex virus 1. The case was described based on a clinical reasoning, aiming to contribute to a better characterization of the clinical picture and diagnosis of two entities that have low rates of diagnostic suspicion and high rates of morbidity and mortality. During the course of investigation, several etiologies were proposed as responsible for the decreased level of consciousness, leading to a search for a broader range of diagnostic hypotheses, which preceded confirmation of the final diagnosis. The atypical clinical picture described presented obstacles to the correct diagnostic suspicion, as the absence of symptoms and signs characteristic of both diseases led to the search for a broader arsenal of differential diagnoses. Thus, delayed diagnosis and late treatment were factors that contributed to the patient's reserved prognosis. The association of these diseases is poorly described in the literature, so further studies on that subject are required.

**Keywords:** Multiple myeloma; Viral encephalitis; Herpes simplex

<sup>1</sup> Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

**Data de submissão:** 31/7/2019. **Data de aceite:** 7/8/2019.

**Autor correspondente:** Lígia Henriques Coronatto. Rua Pedro de Toledo, 1.800 – Vila Clementino – CEP 04039-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: 55 (16) 99713-6420  
E-mail: lisacorona@hotmail.com

**Fonte de auxílio à pesquisa:** nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Contribuição dos autores:** Concepção e delineamento do projeto: KHD e HBSO.

Coleta, análise e interpretação de dados: MMM e LLA.

Redação e revisão crítica do manuscrito: LHC, MMM e EBM.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: LHC, SMCAS e AFPP.

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo representa 1% de todas as neoplasias malignas e recentemente tem demonstrado aumento em sua incidência. Esse aumento pode ser explicado por fatores como o maior conhecimento da história natural da doença, a melhora dos recursos diagnósticos e o aumento da expectativa de vida da população. Porém, no Brasil, sua incidência é desconhecida, já que a doença não aparece nas estimativas anuais fornecidas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Enfatiza-se que não existem exames de triagem para essa neoplasia em indivíduos assintomáticos, sendo necessário o conhecimento clínico para fazer a suspeita diagnóstica.<sup>1</sup>

Entre as complicações do mieloma múltiplo, destacam-se as infecções, que frequentemente se apresentam como um grande desafio. O aparecimento de novas opções terapêuticas que prolongam a vida dos indivíduos portadores dessa neoplasia levou ao aumento da prevalência da doença, atribuindo um caráter crônico à patologia. O manejo de tais infecções ocorre a partir da avaliação do risco terapêutico para o mieloma, considerando fatores relacionados à neoplasia e ao hospedeiro.<sup>2</sup>

No que concerne às infecções e aos diferentes riscos promovidos pelo mieloma, a encefalite é uma das infecções que pode sobrepor e aumentar a morbimortalidade da primeira, sendo considerada a infecção mais grave causada pelo vírus do herpes simples (HSV). O HSV do tipo 1 (HSV-1) é o principal agente causal da encefalite, estando associado à alta letalidade, mesmo de forma isolada. Suas manifestações clínicas estão relacionadas com as áreas afetadas do cérebro, mas não há sinais e sintomas patognômicos dessa doença.<sup>3</sup>

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo relatar um caso de difícil diagnóstico de mieloma múltiplo associado à encefalite herpética em um paciente com múltiplas comorbidades, propondo uma maior possibilidade de hipóteses diagnósticas e fatores confundidores que caracterizaram o desafio diagnóstico de um quadro atípico. A descrição deste caso clínico visa ampliar o conhecimento acerca do assunto, e assim permitir um estudo mais aprofundado da associação de ambas as doenças que possuem alta morbimortalidade, baseada na experiência de diferentes neurologistas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, branco, portador de *diabetes mellitus* do tipo 2, hipotireoidismo e depressão, ex-etilista diário e ex-tabagista (30 maços/ano).

Nos 4 dias que antecederam a internação, o paciente apresentou episódios de hipoglicemia, o que o levou a suspender, por conta própria, o uso dos fármacos hipoglicemiantes de que fazia uso (metformina e gliben-

clamida). Buscou auxílio em um serviço médico no dia anterior à internação, mas evadiu do local pela demora para liberação dos resultados de exames.

Apresentou-se no pronto-socorro pelo comprometimento progressivo do nível de consciência iniciado há 2 semanas. Familiares negaram sinais e sintomas como alterações comportamentais, febre, cefaleia, náuseas, vômitos ou outro sintoma que sugerisse a presença de uma infecção.

Na admissão do pronto-socorro, o paciente se encontrava pouco responsivo, porém obedecia a comandos e era capaz de informar alguns dos seus sintomas. Foi encaminhado à sala de emergência com suspeita diagnóstica de cetoacidose diabética devido ao valor obtido à aferição de glicemia capilar, que estava acima de 500mg/dL.

Na sala de emergência, o paciente se apresentava em mal estado geral, descorado, desidratado e eunéico em ar ambiente. Os valores dos sinais vitais foram os seguintes: frequência cardíaca de 120/minuto; pressão arterial de 175x86mmHg; frequência respiratória de 18/minuto; saturação de oxigênio de 94% em ar ambiente; glicemia capilar de 336mg/dL. À ausculta pulmonar, identificou-se murmúrio vesicular presente e sem ruídos adventícios. À ausculta cardíaca, identificaram-se duas bulhas rítmicas e normofonéticas em dois tempos e sem sopros. Apresentou dor à palpação difusa do abdome, com manobra de descompressão brusca abdominal negativa. Ao exame neurológico: Glasgow de 9, pupilas isocóricas e fotorreagentes, sem outros achados anormais ao exame.

Foi realizada gasometria arterial (Tabela 1) e exames gerais (Tabela 2).

**Tabela 1.** Gasometria arterial

pH	7,36
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	34,4
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	68,6
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	19,4
BE	-5,9
SatO <sub>2</sub> (%)	92

PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato; BE: excesso de base; SatO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio.

**Tabela 2.** Exames gerais (sangue)

Creatinina (mg/dL)	6,3	Proteína C-reativa (mg/dL)	1,23
Ureia (mg/dL)	144	TSH (μUI/dL)	0,18
Sódio (mEq/L)	124	T4 livre (ng/dL)	0,8
Potássio (mEq/L)	4,6	Hemoglobina (g/dL)	8,5
Cálcio iônico (mmo/L)	1,7	Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	7.900
Magnésio (mg/dL)	1,9	Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	289.000
Glicose (mg/dL)	299		

TSH: hormônio tireoestimulante.

A partir da gasometria arterial, descartou-se a hipótese de cetoacidose diabética. Dado o histórico de etilismo, foi aventada possível síndrome de abstinência alcoólica.

Os exames gerais revelaram anemia normocítica e normocrômica, hipercalcemia e disfunção renal importante. Em função disso, suspeitou-se de mieloma múltiplo, sendo solicitados alguns exames adicionais: proteína de Bence-Jones urinária, fosfato sérico, 25-hidroxi-vitamina D sérica e eletroforese de proteínas no sangue. Foram prescritas ao paciente a levotiroxina sódica considerando um possível coma mixedematoso e hidratação vigorosa com cloreto de sódio a 0,9% para correção da hipercalcemia e disfunção renal. O paciente manteve diurese satisfatória, entretanto, não apresentou melhora do quadro neurológico e evoluiu com piora do rebaixamento do nível de consciência e do nível de saturação de oxigênio em ar ambiente, necessitando de intubação orotraqueal.

Após a intubação orotraqueal e estabilidade clínica, o paciente foi submetido às tomografias computadorizadas de crânio, tórax e abdome sem uso de contraste iodado, que demonstraram lesões líticas ósseas que contribuíram para o diagnóstico de mieloma múltiplo. Contudo, nesse momento ainda não foi possível elucidar o quadro neurológico, visto a ausência de anormalidades detectáveis no encéfalo pelo método. Foi solicitada avaliação da equipe da hematologia, que realizou punção aspirativa da medula óssea, confirmando o diagnóstico de mieloma múltiplo.

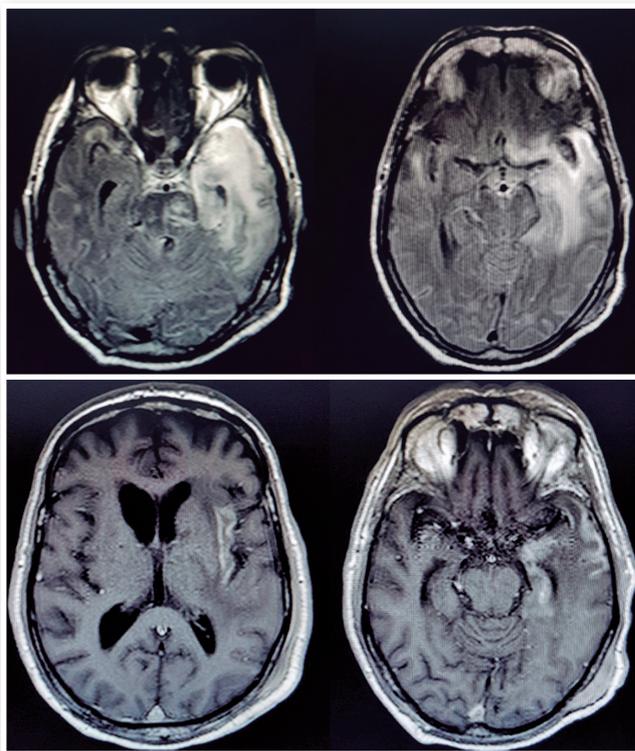
Após descartar outras hipóteses diagnósticas, como síndrome de hipererviscosidade e outras infecções, foi introduzido o tratamento quimioterápico com melfalan e dexametasona. Realizou-se punção de líquido cefalorraquidiano, cuja análise demonstrou pleiocitose com predomínio linfomononuclear e hiperproteínoorraquia, com glicorraquia normal. Além das colorações e culturas microbiológicas (bacterianas, micobacterianas e fungicas) de rotina, foi solicitada a pesquisa do ácido desoxirribonucleico (DNA) dos HSV-1 e HSV-2 na amostra do líquido pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Optou-se por iniciar a administração de aciclovir (10mg/kg a cada 8 horas), ampicilina (2g a cada 4 horas) e ceftriaxona (2g a cada 12 horas), com o objetivo de tratamento de quadro de encefalite de etiologia ainda indeterminada, segundo o protocolo do serviço.

A despeito do esquema de tratamento iniciado acima e de todas as medidas de suporte intensivo de vida, 2 semanas após a internação o paciente mantinha-se ventilando sob traqueostomia, em dependência total de ventilação mecânica, com Glasgow 3. Nesse período, o exame de detecção do DNA do herpes simples 1 e 2

apresentaram-se positivos, confirmando o diagnóstico de encefalite viral de etiologia herpética como a causa do comprometimento neurológico.

Realizou-se uma ressonância magnética de encéfalo, que demonstrou alterações extensas de sinal córtico-subcortical frontal, insular, temporal, na ponte, pedúnculo cerebral e braço posterior da cápsula interna à esquerda, caracterizadas por hipersinal às aquisições T2 e FLAIR, focos de restrição à difusão e realce pós-contraste em T1, que contribuíram para o diagnóstico (Figura 1).

A evolução neurológica do quadro permaneceu inalterada mesmo após o uso de aciclovir via endovenosa por 21 dias. Após 3 meses de internação, devido às sequelas neurológicas e às múltiplas complicações clínicas e infecciosas, a equipe multidisciplinar optou após consentimento esclarecido por parte dos familiares do paciente a conduzir o caso sob esquema de cuidados paliativos, tendo o paciente falecido 1 semana após essa decisão.



**Figura 1.** Alterações extensas de sinal córtico-subcortical frontal, insular, temporal, na ponte, pedúnculo cerebral e braço posterior da cápsula interna à esquerda, caracterizadas por realce pós-contraste em T1 e por hipersinal no FLAIR.

## DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo é a segunda neoplasia onco-hematológica mais comum, sendo precedido pelos linfomas.<sup>1</sup> Possui caráter progressivo e incurável, formado por células B. Caracteriza-se pela proliferação desregulada e monoclonal de plasmócitos na medula óssea, que produzem imunoglobulina monoclonal disfuncional ou fragmentos de proteína M.<sup>4</sup>

Em consonância com o caso estudado, Silva et al.<sup>1</sup> afirmam que o mieloma predomina em pessoas do sexo masculino, entre 50 a 60 anos, com idade média de 65 anos. Em geral, a literatura demonstra maior prevalência da patologia em pessoas com pele negra. Contudo, alguns estudos mostram maior prevalência nas pessoas com pele branca devido às características pertinentes da população estudada,<sup>1-5</sup> como foi verificado nesta pesquisa.

Silva et al.<sup>4</sup> descrevem ainda que as manifestações clínicas do mieloma resultam da infiltração neoplásica medular e da presença da proteína monoclonal no sangue e na urina. Em função disso, os sintomas são variáveis: perda de peso, dores ósseas, fadiga e fraqueza generalizada. Em alguns casos, pode apresentar-se de forma assintomática.<sup>4</sup> Visto que o indivíduo em questão não apresentou queixas semelhantes, foi caracterizado como assintomático em relação ao mieloma múltiplo. Entre as características fisiopatológicas da doença, pode haver destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções,<sup>4</sup> o que auxiliou a levantar a suspeita diagnóstica de encefalite viral herpética. Entretanto, outros achados laboratoriais dificultaram o diagnóstico correto em um primeiro momento, levando a equipe a considerar outras possibilidades conforme a epidemiologia.

O diagnóstico de mieloma múltiplo é feito por meio da biópsia de medula óssea. Porém, os exames laboratoriais e de imagem (radiografia simples, tomografia computadorizada e ressonância magnética) servem como subsídio para a confirmação. Os exames laboratoriais podem evidenciar insuficiência renal, hipercalcemia, anemia, presença de imunoglobulina monoclonal (proteína M) no sangue e na urina, assim como pode haver osteopenia, lesões líticas, fraturas patológicas e hepatoesplenomegalia nos exames de imagem.<sup>4</sup> O diagnóstico do caso estudado foi suscitado a partir da avaliação laboratorial e radiológica.

O tratamento com melfalan, associado a corticoterapia, deve ser realizado o mais breve possível, assim que firmado o diagnóstico, para prevenir o avanço da doença e garantir a melhora da qualidade de vida. O uso de quimioterapia é considerado isoladamente em indivíduos não candidatos a transplante, com nível de resposta

positiva em até 60% dos casos, embora seja uma opção frequentemente abordada como tratamento paliativo.<sup>5</sup>

O prognóstico da neoplasia é reservado. Indivíduos com mais de 65 anos e com doença sintomática apresentam pior desfecho quando comparado aos mais novos e sem doença sintomática. Por ser uma neoplasia que altera a imunidade humoral, predispõe o portador a infecções, que podem cursar com gravidade e recidivas.<sup>1</sup> Samson e Singer, citados por Silva et al.,<sup>4</sup> descrevem que a sobrevida em indivíduos com mieloma varia de poucos meses a mais de 10 anos, com sobrevida média de cerca de 3 a 4 anos.

A infecção é considerada como uma causa importante de morbidade e a principal causa de mortalidade em indivíduos com mieloma.<sup>3-6</sup> São riscos adicionais para infecção no mieloma: idade avançada, sobrecarga de ferro causada por múltiplas transfusões, hiperglicemia induzida pela dexametasona, insuficiência renal e doença óssea. Há uma variedade de diferentes patógenos que acometem esses indivíduos, gerando sinais e sintomas inespecíficos, que dificultam o diagnóstico.<sup>6</sup>

Para Fonseca,<sup>3</sup> os microrganismos mais comuns envolvidos em infecções associadas ao mieloma múltiplo são os agentes *Gram* negativos entéricos. No entanto, agentes *Gram* positivos encapsulados, o vírus varicela-zóster, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o HSV e os fungos também podem ser causadores de infecções nesses indivíduos. Entre as possíveis infecções causadas pelos tipos de HSV, o HSV-1 está mais comumente associado a infecções não genitais, enquanto o HSV-2 está mais relacionado a infecções genitais. Tendo em vista que existem variadas formas de manifestação da infecção pelo HSV, a forma mucocutânea é a mais comum.<sup>3</sup> Silva<sup>7</sup> ainda descreve que a evidência da infecção pelo HSV-2 está associada à recorrência de uma meningocencefalite, manifesta primeiramente no período neonatal. Por isso, o paciente estudado, além de apresentar infecção pelo HSV-1, dada imunodepressão causada pelo mieloma, apresentou possivelmente a recidiva de uma infecção por HSV-2.

A infecção pelo HSV no sistema nervoso central é menos comum, porém é muito grave e necessita de diagnóstico rápido e tratamento precoce para evitar sequelas neurológicas ou mesmo a morte. O sistema nervoso central é predominantemente acometido pelo HSV-1.<sup>3</sup> A encefalite herpética possui mortalidade superior a 70% se não tratada, e dos indivíduos sem tratamento, apenas 2,5% podem cursar com recuperação da função neurológica normal.<sup>3-6</sup> Entretanto, entre os indivíduos que recebem tratamento, a mortalidade é de 20%, e dos sobreviventes, cerca de 10% se recuperam sem sequelas.<sup>6,7</sup>

Clinicamente, não há sinal patognomônico de encefalite viral. Porém, a tríade clássica da doença é composta por febre, cefaleia e alteração comportamental. No caso relatado, o paciente apresentou um quadro infeccioso oligossintomático e de difícil localização. Destaca-se que não é comum a presença incompleta da tríade em indivíduos diagnosticados com encefalite viral,<sup>4-6</sup> como foi demonstrado clinicamente no paciente deste relato, que cursou isoladamente com rebaixamento do nível de consciência. Já Silva<sup>7</sup> descreve os principais sinais cardinais: febre, cefaleia, alteração do nível e do conteúdo de consciência, déficit neurológico focal e convulsão.

A encefalite viral herpética é uma doença de difícil diagnóstico dada a baixa suspeição pelos profissionais da área saúde. Todavia, alguns exames podem orientar o diagnóstico diante da suspeita. A ressonância magnética de encéfalo é capaz de evidenciar a área lesada, que geralmente acomete o lobo temporal, como evidenciado no paciente em questão. O eletroencefalograma pode apresentar ondas lentas amplas e restritas ao lobo temporal.<sup>7</sup> O líquido cefalorraquidiano pode apresentar pleocitose com predomínio linfomononuclear, proteinorraquia normal ou aumentada e glicorraquia normal ou aumentada. No entanto, o diagnóstico confirmatório é a identificação do DNA do vírus no líquido pelo método de PCR,<sup>6,7</sup> que confirmou, no caso relatado, a infecção pelo HSV-1 e HSV-2.

Oliveira et al.<sup>6</sup> inferem sobre a importância da investigação diagnóstica extensa, que pode revelar novas patologias envolvidas em um caso clínico. Neste estudo, tal afirmação foi evidenciada pelo diagnóstico do mieloma múltiplo complicado, com neuroinfecção por agentes não comumente encontrados em conjunto no sistema nervoso central. O tratamento da encefalite viral deve ser iniciado com aciclovir, na dose de 10mg/kg, via intravenosa, a cada 8 horas, por cerca de 14 dias.<sup>3</sup> Indivíduos imunocomprometidos podem necessitar de até 21 dias de tratamento. Fonseca<sup>3</sup> expõe que o prognóstico é reservado em pacientes com mais de 30 anos, assim como com Glasgow inferior a 6 pontos e início dos sintomas há mais de 4 dias.<sup>3-7</sup>

O atual relato de caso demonstra que várias possibilidades etiológicas foram colocadas como hipóteses antes do diagnóstico final de encefalite viral herpética. O rebaixamento do nível e do conteúdo de consciência poderia ser explicado por desidratação, hiponatremia, hipercalcemia, hipotireoidismo ou insuficiência renal,

porém esses aspectos foram corrigidos e não houve melhora do quadro. As hipóteses de sepse com possível foco pulmonar ou abdominal também foi aventada, porém foram excluídas após a investigação criteriosa. Suspeitou-se da síndrome de hiperviscosidade em vista do diagnóstico de mieloma múltiplo, sendo posteriormente descartada. A hipótese de encefalite viral herpética deste caso foi proposta apenas após a correção das alterações passíveis de compensação e exclusão dos outros diagnósticos.

Diante do exposto, o quadro clínico apresentado pelo paciente dificultou a suspeição e retardou o diagnóstico correto. A ausência de outros sinais cardinais da encefalite levou a equipe responsável a considerar um amplo arsenal de diagnósticos diferenciais no manejo inicial do quadro, decorrendo daí o atraso diagnóstico e o início tardio de tratamento. A ocorrência de neuroinfecções se apresenta frequentemente como um desafio no manejo das neoplasias onco-hematológicas, havendo necessidade de mais estudos que contribuam para uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica da encefalite herpética em pacientes portadores de mieloma múltiplo.

## REFERÊNCIAS

1. Silva RO, Faria RM, Côrtes MC, Clementino NC, Faria JR, Moraes TE, et al. Multiple myeloma: assessment of knowledge of doctors working in primary healthcare. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(6):437-44. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000600004>
2. Nucci ML. Infection in multiple myeloma. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(2):32-4. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009000800010>
3. Fonseca BA. Clínica e tratamento das infecções pelos virus herpes simples tipo 1 e 2. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1999;32(2):147-53. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v32i2p147-153>
4. Silva OP, Brandão KM, Pinto PV, Faria RM, Clementino NC, Silva CM, et al. Multiple myeloma: clinical and laboratory characteristics in the diagnosis and prognostic study. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(2):63-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-848420090005000013>
5. Sucro LV, Silva JC, Gehlen GW, Eldin JF, Amaral GA, Santana MA. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. *Rev Med Minas Gerais.* 2009 [citado 2021 Ago 10];19(1):58-62. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/490>
6. Oliveira GC, Madeira MC, Celmer MD. Behavior changes in herpes encephalitis: a polymorphic case with difficult management. *J Bras Psiquiatr.* 2015;64(4):307-10. doi: <https://doi.org/10.1590/0047-20850000000094>
7. Silva MT. Viral encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9):703-9. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130155>