

A IMPORTÂNCIA DO ÍNDICE AST/ALT NO DIAGNÓSTICO DA ESTEATOHEPATITE NÃO-ALCOÓLICA

Idílio ZAMIN Jr., Angelo Alves de MATTOS,
 Christiano PERIN e Gabriel Zatti RAMOS

RESUMO – *Racional* – A esteatohepatite não-alcoólica e a doença hepática alcoólica apresentam similaridade histológica e em algumas situações, o diagnóstico diferencial das mesmas pode ser difícil, pois alguns pacientes não revelam o consumo abusivo de álcool. *Objetivo* – Avaliar a utilidade da determinação do índice AST/ALT no diagnóstico diferencial da esteatohepatite não-alcoólica e da doença hepática alcoólica. *Pacientes e Métodos* – Foram estudados 29 pacientes obesos com esteatohepatite não-alcoólica, cujo o diagnóstico foi realizado após exclusão de outras causas de doença hepática e que na biópsia apresentasse, no mínimo, esteatose macrovesicular associada a infiltrado inflamatório lobular e injúria hepatocelular. Como grupo controle, foram estudados 28 pacientes com doença hepática alcoólica. *Resultados* – Nos pacientes com esteatohepatite não-alcoólica, a média de AST foi de $52,3 \pm 21,2$ U/L e a de ALT de $90,1 \pm 37,9$ U/L, sendo o índice AST/ALT menor que 1 em todos os casos. No grupo controle, a média de AST foi de $140 \pm 82,5$ U/L e a de ALT foi de $50,6 \pm 40,3$ U/L. O índice AST/ALT foi superior a 1 em todos os pacientes e a 2 em 24 (85,7%), o que foi estatisticamente significativo quando comparado aos pacientes com esteatohepatite não-alcoólica. *Conclusão* – O índice AST/ALT parece ser útil no diagnóstico diferencial das hepatopatias, sendo que valores inferiores a 1 sugerem fortemente a hipótese de esteatohepatite não-alcoólica.

DESCRITORES – Fígado gorduroso. Hepatite alcoólica. Aspartato aminotransferases. Alanina transaminase.

INTRODUÇÃO

As alterações observadas na esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) apresentam muitas semelhanças com a doença hepática alcoólica, tanto em relação aos aspectos clínicos e laboratoriais, mas principalmente em relação à histologia onde os achados são indistinguíveis^(2, 3, 7, 10, 11, 12, 13, 18, 21, 25, 26). Dessa forma, em algumas situações, o diagnóstico diferencial entre EHNA e doença hepática alcoólica pode ser difícil, pois muitos pacientes não revelam de forma adequada o consumo de álcool. Este fato torna-se mais relevante quando consideramos os

rígidos critérios diagnósticos da EHNA, no que tange a sua utilização⁽²⁰⁾.

A maioria dos estudos a respeito da EHNA utiliza a anamnese e as informações obtidas dos familiares para definição do consumo de álcool^(2, 7, 11, 12, 17, 21, 25, 26). Porém, com o intuito de objetivar o fato, alguns autores têm proposto a utilização de exames laboratoriais. Dentre estes destacam-se, a despeito da variabilidade dos resultados, a avaliação do volume corpuscular médio dos eritrócitos (VCM) e a determinação dos níveis da gama-glutamiltanspeptidase (GGT)⁽²²⁾. Também podem ser utilizados alguns marcadores

séricos, como a determinação da transferrina carboidrato-deficiente (CDT) e a isoenzima mitocondrial da AST (mAST)^(8, 20, 22). Estes últimos testes, embora mais sensíveis e específicos, estão pouco disponíveis na prática clínica e são muito onerosos.

Na doença hepática alcoólica o índice AST/ALT geralmente é maior que 1 e, na maioria das vezes, é superior a 2^(3, 7, 10). Já na EHNA este índice tende a ser inferior a 1^(2, 7, 11, 12, 14). Recentemente, alguns trabalhos têm proposto a utilização do índice AST/ALT como um dos principais parâmetros laboratoriais para o diagnóstico da EHNA^(18, 24).

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de aminotransferases e o índice ASL/ALT em um grupo de pacientes com EHNA e compará-los com aqueles observados em pacientes com doença hepática alcoólica.

MATERIAL E MÉTODOS

Para fins do presente estudo, foram estudados, prospectivamente, 68 pacientes obesos avaliados na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1998. Todos os pacientes eram provenientes do ambulatório de nutrição, assintomáticos, tendo iniciado a investigação por apresentarem alterações de aminotransferases, solicitadas dentro de um protocolo de avaliação.

Obesidade foi definida através da determinação do índice de massa corporal (IMC), calculado a partir da divisão do peso do paciente, em quilogramas, pelo quadrado da altura em metros, tendo sido considerados como obesos aqueles pacientes com IMC maior que 30 kg/m²^(4, 15).

Para realizar o diagnóstico de EHNA, os pacientes eram submetidos a avaliação clínica, onde também eram avaliados fatores de risco para doença hepática, dando ênfase ao consumo de álcool, ao uso de drogas potencialmente hepatotóxicas e à exposição ocupacional a agentes com potencial para causar dano hepático. Quando presentes fatores que pudessem levar a eventual hepatotoxicidade, ficou justificada a exclusão do paciente.

Na exclusão dos pacientes, considerou-se como consumo excessivo de álcool a ingestão semanal superior a 40 g de etanol, segundo critérios estabelecidos para o diagnóstico de esteatohepatite não-alcoólica por POWEL et al.⁽²⁰⁾. Nas entrevistas seguintes, foi novamente pesquisado o consumo de álcool e, se possível, também questionados os familiares a respeito. Os pacientes que apresentaram macrocitose no hemograma também foram excluídos devido a associação deste achado com o consumo de álcool.

Também foram excluídos do presente estudo pacientes menores de 18 anos ou maiores de 65 anos, gestantes, diabéticos, pacientes com marcadores virais (anti-HBc, HBsAg, anti-HCV e anti-HIV) ou auto-ímmunes (fator antinuclear, anticorpo antimúsculo liso e anticorpo antimitocôndria) positivos, e pacientes com suspeita de hemocro-

matose (através da determinação do ferro sérico, da ferritina e da saturação da transferrina).

Foi proposta a realização de biopsia hepática aos pacientes que apresentaram alterações de aminotransferases, aspartato-aminotransferase (AST) ou alanino-aminotransferase (ALT), durante duas tomadas. As aminotransferases foram consideradas alteradas quando os valores excederam de 1,5 o limite superior da normalidade. Todos os pacientes incluídos no protocolo também realizaram a determinação dos níveis de GGT.

Os fragmentos de biopsia hepática foram fixados em formalina a 10%, processados em parafina e as lâminas coradas com hematoxilina-eosina e picro-Sirius, para avaliação do grau de fibrose, tendo sido examinadas por um único patologista “cego” em relação aos dados dos pacientes.

Como critério diagnóstico histológico de EHNA, foi considerada a presença de esteatose macrovesicular associada a infiltrado inflamatório lobular, com ou sem fibrose perissinusoidal e injúria hepatocelular. A injúria hepatocelular foi definida como degeneração balonizante dos hepatócitos⁽¹⁶⁾.

Como grupo controle, foram revisados os prontuários e o exame histológico de 28 pacientes consecutivos com diagnóstico de hepatite alcoólica. Todos apresentavam história de consumo abusivo de álcool (superior a 80 g/d) durante mais de 10 anos e foram internados devido à síndrome de abstinência e/ou descompensação de doença hepática. O diagnóstico de doença hepática alcoólica foi realizado através da história clínica, exames laboratoriais e métodos de imagens, sendo que 11 pacientes tiveram diagnóstico confirmado por biopsia hepática.

O protocolo de pesquisa foi submetido a análise e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital.

Do ponto de vista estatístico, foram calculadas, inicialmente, medidas descritivas, incluindo média e desvio padrão. As comparações entre os grupos foram realizadas através do teste *t* de Student e pelo teste de χ^2 . O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Epi-Info, versão 6 e SPSS for Windows, versão 6.

RESULTADOS

Foram avaliados 68 pacientes obesos com alterações de aminotransferases. Desse grupo, foram excluídos 35 pacientes: 12 por apresentarem diabetes mellitus, 11 por possuírem marcadores virais positivos, 8 por apresentarem consumo abusivo de álcool e 4 devido ao uso de drogas hepatotóxicas. Os 33 pacientes em que as alterações de aminotransferases foram atribuídas exclusivamente à obesidade, concluíram o protocolo.

Desses 33 pacientes em que foi realizada biopsia hepática, 4 apresentaram somente esteatose à histologia, tendo sido, por isso, excluídos da investigação. Restaram, então, 29 pacientes que preen-

cheram os critérios histológicos estabelecidos para o diagnóstico de esteatohepatite não-alcoólica e formaram o grupo total estudado.

No grupo estudado observaram-se que 19 (65,52%) eram do sexo feminino e a idade média (\pm desvio padrão) foi de $42,2 \pm 11,9$ anos, com amplitude de 19 a 61 anos.

Quando analisado os níveis de AST observaram-se valores normais em 10 pacientes (34,4%) e a média foi de $52,3 \pm 21,2$ U/L. Já a ALT esteve alterada em todos os casos examinados e a média foi de $90,1 \pm 37,9$ U/L (Tabela 1).

Quando analisado o índice AST/ALT, observou-se que o mesmo foi menor que 1 em todos os pacientes da amostra (Tabela 1).

A GGT esteve alterada em 25 pacientes (86,2%) com média de $60,1 \pm 35,1$ U/L e variação de 21 a 144 U/L (Tabela 1).

No grupo controle estudado, dos 28 pacientes, 26 (92,85%) eram do sexo masculino e a idade média (\pm desvio padrão) foi de $42,1 \pm 8,4$ anos, com amplitude de 29 a 60 anos.

Quando analisados os níveis de AST, observou-se alteração em todos os casos examinados e a média foi de $140 \pm 82,5$ U/L. Já a ALT esteve normal em 12 pacientes e a média foi de $50,6 \pm 40,3$ U/L. As médias dos níveis de AST e ALT foram estatisticamente diferentes daquelas dos pacientes com EHNA ($P < 0,05$) (Tabela 1).

O índice AST/ALT foi superior a 1 em todos os pacientes e a 2 em 24 (85,7%), o que foi estatisticamente significativo quando comparado aos pacientes com EHNA ($P < 0,05$) (Tabela 1).

A GGT esteve alterada em todos os casos com média de $571,8 \pm 607,5$ U/L e variação de 36 a 2696 U/L, diferença estatisticamente significativa quando comparada aos pacientes com EHNA ($P < 0,05$) (Tabela 1).

A Figura 1 mostra a sensibilidade (sens), especificidade (spe) e valor preditivo positivo (ppv) para o diagnóstico de EHNA de vários valores do índice ASL/ALT. Na população de pacientes deste estudo, índice igual ou inferior a 1 apresenta especificidade e valor preditivo positivo em torno de 100% para o diagnóstico de EHNA.

DISCUSSÃO

A EHNA é doença inflamatória hepática crônica, com potencial evolutivo^(2,7,11,12,17,21). Atualmente, casos de cirrose em obesos, antes

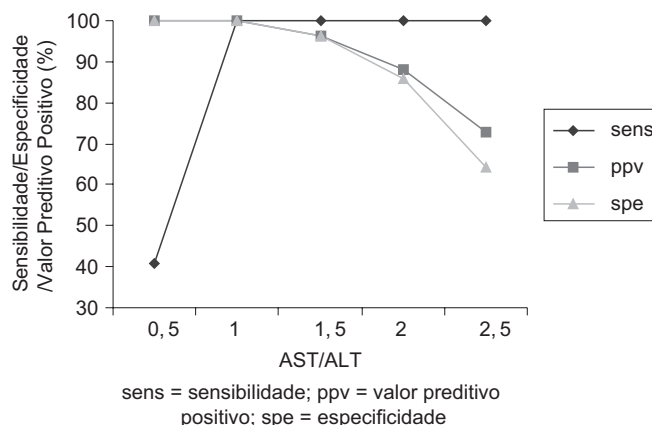


FIGURA 1 – Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de diferentes pontos de corte para o índice AST/ALT para o diagnóstico de EHNA

diagnosticados como criptogênicos, têm sido atribuídos à evolução da esteatohepatite não-alcoólica^(6,19).

Tendo em vista a semelhança dos achados histológicos da EHNA com os da hepatite alcoólica, é de fundamental importância a exclusão do uso abusivo de álcool para o seu diagnóstico. Ressalte-se que essa exclusão pode ser difícil de definir em algumas situações.

Muitos autores utilizam a determinação do índice AST/ALT no diagnóstico da doença hepática alcoólica^(3,5,7,9,10), porém há poucos estudos em relação a EHNA^(8,18,24).

POWELL et al.⁽²⁰⁾ analisaram o comportamento das aminotransferases em 42 pacientes com esteatohepatite não-alcoólica e encontraram valores médios de AST inferiores à ALT, ao contrário do que é esperado na doença hepática alcoólica, tendo concluído que na EHNA há predomínio de ALT.

FLETCHER et al.⁽⁸⁾ realizaram estudo comparando os marcadores convencionais usados na detecção de alcoolismo (GGT, volume corpuscular médio e índice AST/ALT) com outros marcadores ditos mais específicos (a taxa CDT/transferrina total e a taxa da mAST/AST total). Nesse trabalho, os autores estudaram quatro grupos diferentes de pacientes (indivíduos normais, sem história de ingestão abusiva de álcool, pacientes hospitalizados por doença hepática não-alcoólica, pacientes alcoolistas e pacientes com esteatohepatite não-alcoólica) e

TABELA 1 – Parâmetros laboratoriais dos pacientes com esteatohepatite não-alcoólica e com hepatite alcoólica

	EHNA	Hepatite alcoólica	P
Pacientes	29	28	
ALT (U/L)	$90,1 \pm 37,9$	$50,6 \pm 40,3$	$< 0,05$
AST (U/L)	$52,3 \pm 21,2$	$140 \pm 82,5$	$< 0,05$
AST/ALT	$0,60 \pm 0,17$	$2,95 \pm 1,14$	$< 0,05$
GGT (U/L)	$60,1 \pm 35,1$	$571,8 \pm 607,5$	$< 0,05$

Valores representam média \pm desvio padrão.

concluíram ser a elevação da taxa de CDT o melhor índice na detecção de alcoolismo. No entanto, nenhum paciente com EHNA apresentava índice AST/ALT igual ou superior a 1, a despeito do índice médio AST/ALT encontrado nos alcoolistas (1,65) não ter sido estatisticamente diferente do observado nos outros dois grupos (1,25 em pacientes com doença hepática não-alcoólica e 0,79 nos pacientes com EHNA).

PINTO et al.⁽¹⁸⁾ realizaram estudo comparando os achados clínicos, laboratoriais e histológicos em pacientes com EHNA e naqueles com hepatite alcoólica, em ambulatório e hospital. No grupo de pacientes com EHNA a média da AST foi de 60 U/L e da ALT foi de 91 U/L, estatisticamente diferente dos pacientes hospitalizados com doença hepática alcoólica nos quais a média da AST foi de 166 U/L e da ALT foi de 59 U/L.

SORBI et al.⁽²⁴⁾ foram os primeiros autores a realizar estudo especificamente a respeito do índice AST/ALT. Avaliaram 70 pacientes com EHNA, pareados com doentes com hepatite alcoólica, e observaram que na EHNA a média do índice foi 0,9, estatisticamente diferente da média de 2,6 observada na hepatite alcoólica. Concluem que índice abaixo de 1 sugere EHNA e acima de 2 é altamente sugestivo de consumo de álcool.

No presente estudo, observaram-se que nos pacientes com EHNA, a média de AST foi inferior a da ALT superior daquelas dos pacientes com doença hepática alcoólica. Por outro lado, todos os pacientes com EHNA apresentaram índice AST/ALT inferior a 1, enquanto que a maioria dos pacientes com doença hepática alcoólica (85,7%) apresentaram este índice superior a 2. Estes dados vão ao encontro das idéias dos autores anteriormente citados^(8, 18, 20, 24).

Ressalve-se que pacientes com grave proliferação fibrosa ou cirrose, independente da etiologia, tendem a apresentar índice AST/ALT superior a 1^(23, 27). Dessa forma, aqueles pacientes com EHNA que evoluírem para cirrose, tendem a apresentar maiores valores de

AST e índice superior a 1^(14, 23). A este respeito, ANGULO et al.⁽¹⁾, ao estudarem os fatores preditivos da presença de fibrose em pacientes com EHNA, observaram que índice AST/ALT superior a 1 está associado a importante expansão fibrosa hepática.

Além das aminotransferases, a alteração laboratorial mais freqüentemente encontrada na EHNA é a elevação da GGT. LUDWIG et al.⁽¹²⁾ encontraram alterações da GGT em 80% dos casos investigados. NONOMURA et al.⁽¹⁷⁾ relataram alteração em 100% dos casos examinados porém, dos sete casos descritos, apenas um apresentou GGT três vezes acima do limite da normalidade. Outros autores⁽⁷⁾ também concluíram ser alta a freqüência de alterações de GGT na EHNA, porém chamam a atenção para o fato do teste não ser útil para discriminar os pacientes em relação ao uso de álcool.

Em estudo de comparação de 16 pacientes com EHNA e 22 pacientes com hepatite alcoólica em relação a achados clínicos, laboratoriais e histológicos, ITOH et al.⁽¹⁰⁾ observaram ser alta a prevalência de alterações de GGT nos dois grupos. No entanto, foi constatada diferença nos valores médios encontrados, sendo significativamente mais elevados nos pacientes com hepatite alcoólica. Nos casos de EHNA, não houve alteração de GGT além de três vezes o limite da normalidade.

No presente estudo, em conformidade com outros trabalhos^(7, 10, 17, 18), a despeito dos valores médios de GGT observados serem estatisticamente diferentes naqueles pacientes com doença hepática alcoólica, a maioria dos pacientes com EHNA apresentaram alterações de GGT (86,2%), sem permitir a definição de valor de corte que discrimine os dois grupos de pacientes. Assim como os demais autores^(7, 10, 17), não foi observado valor de GGT superior a 3 vezes o limite superior da normalidade nos pacientes com EHNA.

Desta forma, acredita-se que a determinação do índice AST/ALT possa ter um papel auxiliar no diagnóstico diferencial da EHNA, sendo que valores inferiores a 1 sugerem fortemente este diagnóstico.

Zamin Jr I, Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST/ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2002;39(1):22-6.

ABSTRACT – Background/Aims - There is a histologic similarity between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease and in some cases differential diagnosis may be difficult, since some patients do not report abusive alcohol consumption. **Objective** - Evaluating the usefulness of setting the rate AST/ALT for the differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. **Patients and Methods** - Twenty nine obese patients with nonalcoholic steatohepatitis were compared with 28 patients with alcoholic liver disease. The diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis was made after exclusion of other causes of liver disease and by histologic findings of, at least, macrovesicular steatosis and hepatocellular necrosis. **Results** - In patients with nonalcoholic steatohepatitis the medium AST value was $52,3 \pm 21,2$ U/L and ALT of $90,1 \pm 37,9$ U/L, being the AST/ALT rate lower than 1 in all patients. In patients with alcoholic liver disease the medium AST value was $140 \pm 82,5$ U/L and ALT was $50,6 \pm 40,3$ U/L. The rate was higher than 1 in all cases and higher than 2 in 24 (85,7%), being statistically significant when compared with patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Conclusion** - The AST/ALT rate seems to be useful in the differential diagnosis of liver diseases, while lower than 1 is highly suggestive of nonalcoholic steatohepatitis.

HEADINGS – Fatty liver. Hepatitis, alcoholic. Aspartate aminotransferases. Alanine transaminase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;6:1356-62.
2. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
3. Baptista A, Bianchi L, Degroote J. Alcoholic liver disease: morphologic manifestations. *Lancet* 1981;1:707-11.
4. Bray GA. Obesity: definition, diagnosis and disadvantages. *Med J Aust* 1985;142:32-8.
5. Bruguera M, Bordas JM, Rodes J. Asymptomatic liver disease in alcoholics. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:644-7.
6. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
7. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcoholic liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-62.
8. Fletcher LM, Kwong-Gain I, Powell EE, Powell LW, Halliday JW. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1991;13:455-9.
9. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989;9:193-7.
10. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:650-4.
11. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
12. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
13. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review. Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
14. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
15. Monteiro JC. Obesidade: diagnóstico, métodos e fundamentos. In: Monteiro JC. Obesidade. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p.31-53.
16. National Institutes of Health. Symposium on Non-alcoholic Steatohepatitis. Bethesda, Maryland; 1998. [Syllabus].
17. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:521-8.
18. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-9.
19. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
20. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
21. Schaffner F, Adler M. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-6.
22. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
23. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-8.
24. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio aspartato aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1018-22.
25. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
26. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
27. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis: relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.

Recebido em 15/3/2001.
Aprovado em 20/8/2001.