



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 44 • Março 2018

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Os eosinófilos e a proteína C-reativa são marcadores de diagnóstico e gravidade na apendicite aguda

Eosinophils and C-reactive protein are diagnostic and severity markers in acute appendicitis

Liliana Cunha¹, Gisela Marcelino², Nuno Carvalho³, Carla Antunes⁴, Maria José Brito⁴

¹ Serviço de Nefrologia, Hospital Prof Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal;

² Serviço de Pediatria, Hospital Cantonal de Fribourg, Suíça;

³ Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Garcia de Orta, Almada, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal;

⁴ Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Portugal

RESUMO

Introdução: Os parâmetros inflamatórios têm sido utilizados no diagnóstico, prognóstico e monitorização de diversas patologias. O objectivo deste trabalho é avaliar as alterações do leucograma, plaquetas e da proteína C reactiva (PCR) e a sua correlação com o diagnóstico e gravidade da apendicite aguda (AA). **Métodos:** Estudo retrospectivo de doentes submetidos a apendicectomia no ano de 2011. Registaram-se a idade, o sexo, o tempo de internamento, os resultados laboratoriais obtidos antes da apendicectomia (leucograma, plaquetas e PCR) e a análise histológica da peça operatória. **Resultados:** Foram incluídos 214 doentes submetidos a apendicectomia, 93 mulheres e 121 homens, idade (mediana (Q1-Q3)) 30,0 anos (21,0 – 41,5). Em 10,3%, o apêndice não apresentava alterações, 68,7% tinham apendicite fleimonosa e 21,0% tinham apendicite gangrenada. Entre estes grupos, a contagem de linfócitos e eosinófilos, os rácios plaquetas/linfócitos, plaquetas/eosinófilos, neutrófilos/eosinófilos, neutrófilos/linfócitos e a PCR apresentaram diferenças estatisticamente significativas apenas na apendicite gangrenada após a aplicação da correcção de Bonferroni. Na AA (independentemente da classificação histológica), a contagem de eosinófilos estava significativamente diminuída $4,0 \times 10^9/L$ (1,0 – 10,8) versus $7,5 \times 10^9/L$ (4,0 – 17,8) e a PCR aumentada 3,4mg/dL (0,9 – 9,7) versus 2,1mg/dL (0,4 – 4,4), em comparação com o grupo do apêndice sem alterações histológicas. **Conclusão:** A contagem de eosinófilos e a PCR apresentaram-se como possíveis marcadores diagnósticos e de gravidade da AA. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar estes resultados.

Palavras-chave: Eosinófilos, Apendicite, Proteína C-Reactiva.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory parameters have been used in the diagnosis, prognosis and monitoring of various diseases. The objective of this study is to evaluate the white blood cells changes, platelets and C-reactive protein (CRP) and their correlation with the diagnosis and severity of acute appendicitis (AA). **Methods:** A retrospective study of patients undergoing appendectomy in 2011. It was recorded age, gender, length of hospital stay, the last laboratorial results obtained before the appendectomy (white blood cells count, platelets and CRP) and the histological analysis of the specimen. **Results:** 214 patients were submitted to appendectomy, 93 women and 121 men, age (median (Q1-Q3)) 30.0 years-old (21.0-41.5). 10.3% didn't present acute appendicitis, 68.7% had acute phlegmonous appendicitis and 21.0% had acute gangrenous appendicitis. Between these groups, lymphocyte and eosinophils count, the ratios platelets-to-lymphocytes, platelets-to-eosinophils, neutrophils-to-eosinophils, neutrophils-to-lymphocytes and CRP presented



statistically significant only in gangrenous appendicitis after the application of the Bonferroni's correction. In AA (independently of the histological classification), the eosinophil count was significantly reduced $4.0 \times 10^9/L$ (1.0 – 10.8) versus $7.5 \times 10^9/L$ (4.0 – 17.8) and the CRP increased 3.4mg/dL (0.9 – 9.7) versus 2.1mg/dL (0.4 – 4.4), compared to normal appendix. **Conclusion:** The eosinophil count and the CRP presented as potential diagnostic and severity markers of acute appendicitis. However, more studies are needed to confirm these results.

Key-words: *Eosinophils, Appendicitis, C-Reactive Protein.*

INTRODUÇÃO

A apendicite aguda (AA) é a urgência cirúrgica abdominal mais frequente¹. Em geral o tratamento cirúrgico apresenta bom prognóstico, com taxa de mortalidade inferior a 1% em adultos jovens sem comorbidades¹. Sem tratamento, a AA poderá originar complicações graves, como perfuração com abscesso apendicular ou peritonite². A apendicectomia é o tratamento de eleição^{2,3}. O diagnóstico pré-operatório pode ser difícil já que a clínica e os exames complementares de diagnóstico não são patognomónicos². O diagnóstico definitivo é histológico.

Vários sistemas de pontuação baseados em dados da história clínica, exame objetivo e avaliação laboratorial foram desenvolvidos para aumentar a acurabilidade diagnóstica⁴. A crescente utilização da tomografia computadorizada aumentou significativamente a sensibilidade e a especificidade diagnóstica apesar do elevado custo e da exposição a radiação^{2,4}. Devido a estas limitações, continuam a procurar-se outros marcadores diagnósticos de AA.

A neutrófilia e a linfopenia caracterizam a resposta dos leucócitos do sangue periférico ao *stress* cirúrgico, infeções graves e inflamação sistémica⁵. Nas infeções agudas também é possível observar trombocitose reactiva^{6,7}. Apesar da neutrófilia ser a associação clássica, desde há vários anos que a eosinopenia está descrita na resposta às infeções agudas^{8,9}.

Vários estudos demonstraram o valor da neutrófilia¹⁰, linfopenia^{10,11}, eosinopenia¹² e rácio neutrófilos-linfócitos^{10,11,13} no diagnóstico de quadros infecciosos. A linfopenia e o rácio neutrófilos-linfócitos demonstraram ser melhores marcadores de bacteriémia do que os marcadores de infeção convencionais, como a proteína

C reactiva (PCR), a leucocitose e a neutrofilia¹¹. Em Unidade de Cuidados Intensivos, a eosinopenia revelou ser um bom marcador diagnóstico de sepsis¹² e previsão de mortalidade¹⁴. Na agudização de doença pulmonar obstrutiva crónica, a eosinopenia foi factor preditivo de gravidade da doença e duração de internamento¹⁵. Um estudo recente mostrou ainda que o rácio neutrófilos/eosinófilos pode ser um marcador de necessidade de cirurgia na diverticulite aguda¹⁶.

O presente estudo pretende avaliar as alterações do leucograma, plaquetas (seus rácios) e da proteína C reactiva e a sua utilidade enquanto marcadores de diagnóstico e gravidade de AA.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional e retrospectivo, doentes submetidos a apendicectomia por suspeita de AA, admitidos no Hospital Garcia de Orta, entre 01/01/2011 e 31/12/2011. Não foi solicitado consentimento informado porque se tratou de um estudo definitivamente anonimizado e não originou qualquer mudança na prática clínica habitual. Foi avaliada a idade, o sexo, o tempo de internamento, os resultados laboratoriais obtidos até 24h antes da apendicectomia (contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, plaquetas e PCR) e a histologia da peça operatória.

Determinaram-se os rácios neutrófilos-eosinófilos, neutrófilos-linfócitos, plaquetas-eosinófilos e plaquetas-linfócitos. A AA foi definida histologicamente como fleimonosa, com a presença de infiltrado de neutrófilos na túnica muscular e AA gangrenada, definida pela presença de necrose parietal completa. A AA fleimonosa e gangrenada foram considerados o grupo positivo.



Considerou-se grupo negativo, sem AA, quando a eventual infiltração de neutrófilos não atingia a túnica muscular¹⁷.

Foram excluídos todos os casos em que não foi possível aceder às análises laboratoriais pré-operatórias ou à revisão das lâminas histológicas. Foram ainda excluídos os casos em que o diagnóstico histológico documentou outro processo inflamatório intra-abdominal sem evidência de envolvimento do apêndice e a periapendicite (definida histologicamente como infiltração neutrofílica apenas da camada serosa¹⁷) por não refletir um processo infeccioso primário do apêndice.

Utilizou-se o programa SPSS *Statistics* 20.0 para Windows. Os dados foram apresentados como média \pm desvio-padrão para variáveis paramétricas e como mediana e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas.

Para comparar variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para comparação de variáveis numéricas e entre dois grupos, foi utilizado o teste T-Student para variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Para comparações entre mais de dois grupos, as análises foram efectuadas com ANOVA para variáveis numéricas paramétricas e Kruskal-Wallis para variáveis numéricas não paramétricas.

Utilizou-se a correção de Bonferroni para comparações *post hoc* e coeficiente de Spearman. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se $P < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 237 doentes submetidos a apendicectomia foram excluídos 23 (4 sem avaliação laboratorial pré-operatória, 10 sem lâminas de histologia, 1 caso sem análise laboratorial e lâmina histológica, 4 casos em que o diagnóstico histológico revelou um outro processo infeccioso intra-abdominal sem envolvimento do apêndice e 4 periapendicites).

Foram incluídos no estudo 214 doentes, 93 mulheres e 121 homens, com mediana de 30 anos de idade (Q1-Q3, 21,0 – 41,5) e tempo de internamento mediano de 3 dias (2 – 4). O grupo negativo (sem evidência histológica de AA) correspondeu a 10,3% (n=22) e o grupo positivo (com evidência histológica de AA) foi dividido em AA fleimonosa, 68,7% (n=147), e AA gangrenada, 21,0% (n=45) (tabela 1).

Os doentes que apresentavam AA gangrenada eram mais velhos do que os doentes que tinham AA fleimonosa ($p = 0,001$, correção de Bonferroni) e apresentavam um tempo de internamento mediano

TABELA 1 – Características da amostra de acordo com o diagnóstico histológico

	Total	Grupo negativo (n=22)	Grupo Positivo		Valor P
			Apendicite aguda fleimonosa (n=147)	Apendicite aguda gangrenada (n=45)	
Sexo	93	10 (45,5)	65 (44,2)	18 (40,0)	p > 0,05
Feminino Masculino	121	12 (54,5)	82 (55,8)	27 (60,0)	
Idade (anos)	30,0 (21,0 – 41,5)	30,5 (24,0-37,3)	28,0 (21,0-37,0)	43,0 (22,5-60,0)	p < 0,01
Tempo de internamento (dias)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-6,5)	p < 0,001

Resultados expressos como número (percentagem) de indivíduos para variáveis qualitativas e mediana (Q1-Q3) para variáveis não paramétricas. Comparações realizadas com qui-quadrado e Kruskal-Wallis, respectivamente.



superior em comparação com a AA flegmonosa e o grupo negativo ($p < 0,001$ no teste *post hoc*).

Em relação aos parâmetros sanguíneos, a comparação entre o grupo positivo e o grupo negativo foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) apenas no que respeita à contagem de eosinófilos (mediana (Q1-Q3): $4,0 \times 10^9/L$ (1,0 – 10,8) versus $7,54 \times 10^9/L$ (4,0 – 17,8)) e à determinação da PCR, de 3,4mg/dL (0,9 – 9,7) versus 2,1mg/dL (0,4 – 4,4)).

Quando o grupo positivo foi subdividido segundo a classificação histológica (tabela 2), todas as comparações se tornaram significativas para a AA gangrenada após

a aplicação da correcção de Bonferroni, com excepção das plaquetas, leucócitos e neutrófilos. A contagem de linfócitos e de eosinófilos mostraram diminuir de forma estatisticamente significativa no grupo da AA gangrenada. Também os rácios plaquetas/linfócitos, plaquetas/eosinófilos, neutrófilos/eosinófilos, neutrófilos/linfócitos e a PCR foram significativamente maiores no grupo da AA gangrenada.

Após a aplicação da correcção de Bonferroni, nenhuma comparação entre o grupo negativo e a apendicite fleimonosa foi estatisticamente significativa.

TABELA 2 – Comparação dos resultados da proteína C reactiva e da contagem diferencial de células sanguíneas (e seus rácios) entre o grupo negativo e os subgrupos do grupo positivo

	Grupo negativo	Grupo positivo		Valor P
		Apendicite aguda fleimonosa	Apendicite aguda gangrenada	
PCR (mg/dL)	2,1 (0,4 – 4,4) (n=22)	2,4 (0,7 – 7,0) (n=147)	8,4 (3,8 – 17,4) (n=45)	p < 0,001
Contagem de células sanguíneas ($\times 10^9/L$)				
Plaquetas	233.500 (187.750 – 272.750) (n=22)	228.000 (190.000 – 275.000) (n=147)	218.000 (162.000 – 283.000) (n=45)	p > 0,05
Leucócitos	13.190,9 ± 4196,5 (n=22)	14.424,5 ± 4185,8 (n=147)	15.066,7 ± 4250,2 (n=45)	p > 0,05
Neutrófilos	10.408,6 ± 4.355,0 (n = 22)	11.766,8 ± 4.287,3 (n=147)	12.676,7 ± 4.012,4 (n=45)	p > 0,05
Linfócitos	1.845,0 (1.178,0 – 2.292,0) (n=22)	1.670,0 (1.190,0 – 2.290,0) (n=147)	1.300,0 (930,0 – 1.730,0) (n=45)	p < 0,01
Eosinófilos	7,5 (4,0 – 17,8) (n=22)	5,0 (2,0 – 11,0) (n=147)	2,0 (0 – 6,0) (n=45)	p < 0,001
Rácios				
RPL	140,5 (105,0 – 198,5) (n=22)	137,0 (109,0 – 198,0) (n=147)	173,0 (129,0 – 252,5) (n=45)	p < 0,05
RPE	27.200 (13.285 – 53.500) (n=21)	36.339,0 (16.361,3 – 76.583,0) (n=120)	63.566,5 (32.075,0 – 134.000,0) (n=30)	p < 0,05
RNE	1.057,1 (507,2 – 2.705,8) (n=21)	1.525,4 (658,5 – 3.796,9) (n=120)	2.851,5 (1.136,0 – 8.715,0) (n=30)	p < 0,05
RNL	6,0 (3,0 – 9,8) (n=22)	6,0 (4,0 – 10,0) (n=147)	10,0 (7,0 – 16,5) (n=45)	p < 0,01

Resultados expressos como mediana (Q1-Q3) para variáveis não paramétricas e média ± desvio padrão para variáveis paramétricas. Comparações realizadas com Kruskal-Wallis e ANOVA para variáveis não paramétricas e paramétricas, respectivamente. PCR, proteína c reactiva; RNE, rácio neutrófilos-eosinófilos; RNL, rácio neutrófilos-lymfócitos; RPE, rácio plaquetas-eosinófilos; RPL, rácio plaquetas-lymfócitos.



Correlações de Spearman

Os linfócitos ($r=-0,20$, $p < 0,01$) e os eosinófilos ($r=-0,28$, $p < 0,001$) correlacionaram-se negativa e fracamente com uma maior gravidade de AA. Pelo contrário, os neutrófilos ($r=0,14$, $p < 0,05$), a PCR ($r=0,34$, $p < 0,001$), o rácio plaquetas/linfócitos ($r=0,15$, $p < 0,05$), o rácio plaquetas/eosinófilos ($r=0,21$, $p < 0,01$), o rácio neutrófilos/eosinófilos ($r=0,22$, $p < 0,01$) e o rácio neutrófilos/linfócitos ($r=0,23$, $p < 0,01$) correlacionaram-se positiva e fracamente. Não foi encontrada correlação entre a contagem de leucócitos e de plaquetas com a gravidade da AA.

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu identificar a contagem de eosinófilos e a PCR como os parâmetros sanguíneos que mais se modificam na AA. Tornam-se assim potenciais marcadores da gravidade da AA, pois modificaram-se de forma estatisticamente significativa apenas no estadió de AA gangrenada e não na AA flegmonosa.

O nosso estudo relança novamente a associação da eosinopenia à AA, descrita inicialmente em 1954 por Brennhovd e Lied¹⁸, como demonstra a tabela 2. Tanto quanto é do nosso conhecimento mais nenhum estudo foi publicado sobre esta temática.

Vários sistemas de pontuação têm sido utilizados para o diagnóstico de AA, do ponto de vista laboratorial incluem mais frequentemente a contagem total de leucócitos e de neutrófilos, sendo a PCR incluída ocasionalmente⁴. Este estudo mostrou assim a necessidade de se reconsiderar a inclusão de outras variáveis como a contagem de eosinófilos para aumentar a acurabilidade diagnóstica e gravidade da AA.

A PCR é um marcador de infeção muito utilizado e que neste estudo, como esperado, também se correlacionou positivamente com o diagnóstico de AA e a sua gravidade. Na estratificação da gravidade da AA verificámos que tanto a PCR como os diversos rácios calculados (rácio plaquetas/linfócitos, rácio

plaquetas/eosinófilos, rácio neutrófilos/eosinófilos e o rácio neutrófilos/linfócitos) foram mais elevados no grupo de doentes com AA gangrenada, de forma estatisticamente significativa. Pelo contrário, a contagem de eosinófilos e linfócitos foi menor nos doentes com AA gangrenada. Estas alterações estão de acordo com o descrito para processos infecciosos¹⁰⁻¹² e aparentemente, segundo o nosso estudo, esta associação parece ser válida no que diz respeito a patologias infecciosas cirúrgicas, no caso concreto a AA.

Recentemente, o estudo NOTA¹⁹ demonstrou que a utilização de antibiótico (amoxicilina e ácido clavulânico) seria seguro e eficaz nos casos de suspeita de apendicite aguda não complicada. Sabe-se, no entanto, que pode não haver correlação entre a gravidade da apendicite aguda e a apresentação clínica^{2,3,20}, o que torna particularmente difícil distinguir uma AA complicada de uma AA não complicada. Sabe-se ainda que a utilização de antibióticos pode mascarar uma apendicite aguda perfurada²¹. Assim, o diagnóstico de AA gangrenada revela-se de grande importância para a decisão terapêutica, visto que se trata de um estadió irreversível na história natural da doença e onde a cirurgia é indispensável. Neste estudo, e para além da contagem de eosinófilos e da PCR, a contagem de linfócitos e os rácios plaquetas/linfócitos, plaquetas/eosinófilos, neutrófilos/eosinófilos e neutrófilos/linfócitos relacionaram-se com a apendicite gangrenada. Infelizmente, o tamanho da nossa amostra não nos permitiu calcular valores de corte dos vários parâmetros sanguíneos para poder identificar com maior precisão os casos de apendicite gangrenada. Mais estudos serão necessários nesta área.

Este estudo apresenta várias limitações que importa mencionar. A amostra é pequena o que nos impossibilitou de realizar curvas ROC (*receiver operating characteristic*) e assim calcular valores de corte. Outras variáveis poderiam ter sido utilizadas, como as que dizem respeito à sintomatologia clínica. No entanto, sabe-se que não há paralelismo entre a histologia da AA e a gravidade da apresentação clínica²².



CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a contagem de eosinófilos e a proteína C-reativa são parâmetros sanguíneos úteis

para o diagnóstico de apendicite aguda. São ainda indicadores de gravidade da apendicite aguda, já que se associam a apendicite gangrenada. Mais estudos são necessários no futuro para confirmar estes resultados.

REFERÊNCIAS

1. Ferri F. Acute Appendicitis. Ferri's Clinical Advisor 2014. p. 107-108.
2. Stewart D. The Management of Acute Appendicitis. Current Surgical Therapy. 11th Edition. 2014. p. 252-255.
3. Ansaloni L, Catena F, Coccolini F, et al. Surgery versus conservative antibiotic treatment in acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Dig Surg. 2011;28:210-21.
4. Manfredi R and Ranniger C. Appendicitis. Emergency Medicine. 2013. chapter 39, 325-330.
5. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts. Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102 (1): 5.14.
6. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, et al. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. Am J Med. 1994;96:247-253.
7. Stacey R. R, Petersen N. J, Gardner T. J, Hamil R. J and Trautner B. W. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: Analysis of 801 Cases With Emphasis on infectious causes. J Clin Med Res. Dec 2012; 4(6): 415-423.
8. Zappert J. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute. Z Klin Med 1983;23:227-308.
9. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR and McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. J Clin Invest 1980;65:1265-1271.
10. Wyllie DH, Bowler IC and Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies, J Clin Pathol 2004;57:950-955.
11. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T and Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Critical Care. 2010;14:192.
12. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA and Abouqal R. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care. 2008;12:R59.
13. Holub M, Beran O, Kaspříková N and Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. Cent. Eur. J. Med. 2012;258-261.
14. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari M, Dendane T, Madani N, et al. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. Intensive Care Med. 2011;37:1136-1142.
15. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of obstructive pulmonary disease. Respirology. 2010;15:165-167.
16. Marcelino G, Carvalho N, Oliveira G, Marialva C, Campanha R, Albergaria D, et al. Neutrophil-to-eosinophil ratio is predictor of surgery in acute diverticulitis. Revista Portuguesa de Cirurgia. 2015; (33):11-19
17. Norman J. The Pathology of Acute Appendicitis. Anna/s of Diagnostic Pathology, Vol4, No 1 (February), 2000: p. 46-56.
18. Brennhovd IO, Lied RO. Eosinopenia and acute appendicitis. Nord Med. 1954 Jun 10;51(24):811-3.
19. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): Prospective Study on the Efficacy and Safety of Antibiotics (Amoxicillin and Clavulanic Acid) for Treating Patients With Right Lower Quadrant Abdominal Pain and Long-Term Follow-up of Conservatively Treated Suspected Appendicitis. Ann Surg. 2014 Mar 18.
20. Mathias J, Bruot O, Ganne PA, Laurent V, Regent D. Appendicite. Encycl Méd Chir Radiodiagnostic – Appareil digestif. 2008;33-472-G-10.
21. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2, 18th Edition. McGraw-Hill Professional. July 21, 2011
22. Mathias J, Bruot O, Ganne PA, Laurent V, Regent D. Appendicite. Encycl Méd Chir Radiodiagnostic – Appareil digestif. 2008;33-472-G-1.

Correspondência:

LILIANA CUNHA

e-mail: liliana.goncalves.cunha@gmail.com

Data de recepção do artigo:

18/02/2017

Data de aceitação do artigo:

06/07/2018



