

ASSOCIAÇÃO HEMATOLÓGICA E SOROLÓGICA DE PACIENTES COM DENGUE DA CIDADE DE CAMPO MOURÃO E REGIÃO

HEMATOLOGICAL AND SEROLOGICAL ASSOCIATION OF DENGUE PATIENTS FROM CAMPO MOURÃO AND REGION

Bruna Correia Palhano¹, Ana Paula Margioto Teston², Amanda Regina Nichi de Sá^{3*}

¹Graduação em Biomedicina – Faculdade Integrado de Campo Mourão, Paraná.

²Pós-Doutorado, Doutorado e Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Pós-graduação Especialização em Farmacologia Clínica – Uningá. Graduação em Farmácia pela Uningá. Professora adjunto do curso de Farmácia no Centro Universitário Ingá - Uningá.

³Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Mestrado em Biociências Aplicadas a Farmácia pela Universidade Estadual de Maringá. Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Assis Gurgacz. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Integrado de Campo Mourão, Paraná.

*Endereço para correspondência: Rodovia BR 158, Km 207. CEP: 87300-970. Campo Mourão – PR. E-mail: amanda.sa.biomedicina@gmail.com

RESUMO

A inflexível ascensão do número de casos de dengue no Paraná e em todo país, tem requerido exames complementares para o diagnóstico mais rápido e fidedigno na suspeita de dengue. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com dengue da cidade de Campo Mourão e Região. Trata-se de estudo retrospectivo com pacientes atendidos por um laboratório de Campo Mourão - Paraná. Foram selecionados e analisados hemogramas com sorologia IgG e IgM positiva para dengue, no período de Janeiro a Março de 2013. Participaram da triagem analítica 177 hemogramas, sendo que os dados estatisticamente representativos foram apresentados para maior parte das idades. A depleção da série hematológica mostrou-se presente em 77 (43,5%) pacientes que apresentaram como principal alteração hematológica apenas plaquetopenia e em 83 (46,8%), apenas leucopenia. A redução abaixo dos limites inferiores de referência para ambas avaliações (leucócitos e plaquetas) estava presente em 48 (27,1%) pacientes. A associação entre a depleção de componentes hemáticos específicos como plaquetas e leucócitos e a sorologia positiva para dengue constitui fundamental importância para diagnóstico fidedigno da patologia viabilizando o tratamento antecipado e direcionado.

Palavras-Chave: dengue; leucopenia; trombocitopenia.

ABSTRACT

The inflexible rise on the number of dengue cases in the midwestern region of Paraná is the triggering agent for promoting more accurate presumptive diagnosis by means of hematologic effects on suspicion of the disease. The aim of this study was to perform an analysis of haematological and serological findings of patients with dengue in Campo Mourao city and Region. The research is a retrospective study of patients attended by a laboratory in Campo Mourão - Paraná. Blood counts with positive serology for both IgG and IgM for dengue were selected and analyzed in a period from January to March 2013. For the analytical screening, 177 blood counts were selected, and statistically representative data were presented for most ages. The depletion of hematological series was shown to be present in 77 (43.5%) patients which presented as major haematological change only thrombocytopenia, and in 83 (46.8%), with only leukopenia. The reduction below the reference lower limits for both evaluations (leukocytes and platelets) was present in 48 (27.1%) patients. The association between a depletion of specific components such as platelets and leukocytes and the positive serology for dengue is fundamentally important for the trustworthy diagnosis of the pathology allowing the early and directed treatment.

Key Words: dengue; leukopenia; thrombocytopenia.

INTRODUÇÃO

O dengue (DEN) é causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, constituído por quatro sorotipos denominados DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 (2). A doença é transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, sobretudo pela espécie *A. aegypti*. O vírus do dengue é considerado, em termos de morbidade e mortalidade, um das principais arboviroses do mundo, sendo responsável por mais de 100 milhões de casos/ano (4).

No Brasil, o dengue obteve um crescimento significativo na década de 90, atingindo o nível mais elevado em 1998, com mais de 560 mil casos registrados (7, 18). No primeiro semestre de 2013 foram notificadas 84.535 pessoas com a doença, enquanto que em 2003, as notificações alcançaram 299.764 casos (5). O Estado do Paraná ocupou, em 2010, a 14ª posição no ranking nacional da Taxa de Incidência de Dengue (8). Estima-se que essa posição eleve-se ainda mais, devido às condições socioambientais, entre estas, o clima subtropical, com temperaturas amenas, as quais são características da região. Este e demais fatores determinam a elevação desenfreada de casos da doença, que representa a segunda mais importante doença transmitida por vetor no mundo (3).

Os achados clínicos e laboratoriais, bem como dados epidemiológicos, contribuem para o diagnóstico do dengue em humanos. Para Aragão et al. (2), exames específicos como testes de isolamento viral e sorológicos para pesquisa de anticorpos e inespecíficos como hemograma, coagulograma, provas de função hepática e dosagem de albumina sérica constituem características isoladas de análise, possibilitando indícios precoces do diagnóstico do dengue. Dentre os vários comprometimentos orgânicos evidenciados nessa doença, há as alterações hematológicas associadas às modificações da celularidade sanguínea e aos distúrbios de hemostasia (14). Essas repercussões hematológicas se apresentam como leucopenia e a discreta e transitória depressão medular, refletindo alterações de hemostasia sanguínea, bem como a evidenciada plaquetopenia (10,19,20).

Silva (18) caracteriza o vírus do dengue por uma infecção celular precoce, extensa morte celular por apoptose e uma

baixa produção de partículas virais. Este fenômeno pode explicar as alterações laboratoriais, as quais incluem leucopenia, elevação das bilirrubinas e transaminases, trombocitopenia, tempos de protrombina e coagulação prolongados e alterações do segmento ST (taquicardia sinusal) no eletrocardiograma (2,9,14). Entretanto, poucos estudos mostram a relação entre a infecção pelo vírus do dengue e as alterações hematológicas pelos parâmetros laboratoriais.

Diante do crescente número de casos na Região Centro Ocidental do Paraná, mais precisamente Campo Mourão e Região, este estudo visou avaliar, por meio de uma análise descritiva, a relação entre o diagnóstico de positividade para o vírus e os achados hematológicos de pacientes com dengue atendidos em um laboratório de Campo Mourão-PR, no período de Janeiro a Março de 2013.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo retrospectivo de análise descritiva, de caráter clínico, que visou avaliar as alterações significativas do hemograma de pacientes infectados pelo vírus do dengue confirmados por meio de testes sorológicos. Foram selecionados laudos hematológicos dos pacientes com sorologia positiva simultaneamente para anticorpos IgM e IgG contra o vírus do dengue no período de Janeiro a Março de 2013 em um laboratório clínico da cidade de Campo Mourão-PR.

Avaliação hematológica

Foram selecionados exclusivamente pacientes que obtiveram positividade na avaliação sorológica por meio da pesquisa de anticorpos IgM e IgG para dengue, avaliados por meio do Teste Rápido Imunocromatográfico Dengue, Dengue NS1 da Bioclin - Quibaso, R1 - Cassete, utilizando soro humano e plasma (EDTA/citrato de sódio/ heparina).

As análises hematológicas foram realizadas pelo contador automatizado *CELL Dyn@ - 3200*, padronizado pelo Sistema JALIS - Software para Laboratórios de Análises Clínicas considerando leucopenia com leucócitos totais inferior a 4.000/mm³, e

plaquetopenia com contagem absoluta de plaquetas inferior a 110mil/mm³ (12).

Para a compilação, os dados obtidos foram digitados em planilha do programa Microsoft Excel 2010 e analisados estaticamente com o auxílio do *Software Bioestat 5.3*. O nível de significância adotado nos testes foi de 5%, ou seja, foram consideradas significativas as associações cujo $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Faculdade Integrado de Campo Mourão conforme parecer do Certificado de Apresentação e Apreciação e Ética (CAAE) nº19082013.0.0000.0092.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 177 laudos hematológicos de pacientes com sorologia IgM e IgG positivos para o dengue. Dentre estes, 103 (58,2%) pertencem ao gênero masculino e 74 (41,8%) ao gênero feminino, com idades entre 1 a 87 anos (Tabela 1).

A depleção da série leucocitária e plaquetária foi separada por grupos de acordo com as faixas etárias (Tabela 2). Foi observado que, dentre os 177 pacientes

avaliados, 77 (43,5%) apresentaram como principal alteração hematológica apenas plaquetopenia e 83 (46,8%), somente leucopenia. A redução abaixo dos limites inferiores de referência para ambas avaliações (leucócitos e plaquetas) estava presente em 48 (27,1%) pacientes.

Tabela 1. Aspectos socioepidemiológicos dos pacientes com sorologia positiva para dengue, no período de Janeiro a Março de 2013.

Aspectos socioepidemiológicos	Total de pacientes (%)
Gênero	
Masculino	103 (58,2)
Feminino	74 (41,8)
Idade	
1 a 7	9 (5)
8 a 14	24 (13,5)
15 a 20	10 (5,6)
21 a 30	30 (16,9)
31 a 40	29 (16,3)
41 a 50	25 (14,1)
51 a 60	18 (10,1)
Acima de 60 anos	32 (18,6)
Total	177 (100%)

Nota: Pacientes na faixa acima de 60 anos compreendem aqueles com até 87 anos.

Tabela 2. Perfil hematológico de pacientes com sorologia positiva para dengue, no período de Janeiro a Março de 2013.

Idade	Leucócitos			Plaquetas		
	\bar{x}	$DP \pm$	p	\bar{x}	$DP \pm$	p
1 a 7	5.092	2.247	$p < 0,01$	246,1	149,5	-
8 a 14	4.758	2.165	$p < 0,05$	227,7	113,0	-
15 a 20	3.785	1.686	-	138,5	117,6	$p < 0,01$
21 a 30	4.175	1.508	$p < 0,05$	143,3	91,3	$p < 0,01$
31 a 40	4.624	2.274	-	143,7	74,1	$p < 0,05$
41 a 50	4.240	1.807	$p < 0,0001$	108	47,1	$p = 0,4967$
51 a 60	5.124	2.447	-	153,4	113,0	$p < 0,05$
61 a 70	4.530	1.941	-	146,5	65,2	$p < 0,01$
71 a 80	4.666	2.913	$p < 0,01$	143	110,1	$p < 0,05$
81 a 87	3.370	442,4	$p < 0,01$	74,6	19,5	$p < 0,01$

V.R. = Valor de referência. $DP \pm$ = Desvio padrão. \bar{x} = Média aritmética. (-) = Valor de p não significativo. Os valores de p representam nível de confiança de 95% $p \leq 0,05$. Valor de Referência Leucócitos: 4.000 a 10.000 /mm³. Valor de Referência Plaquetas: 110 a 500 mil/mm³.

Pacientes com idade entre 15 a 20 anos e 81 a 87 anos mostraram valores de leucócitos inferiores ao valor mínimo de referência. A última faixa etária exposta (81 a 87 anos), apesar do pequeno número de pacientes (n=5), apresentou 15,7% menos leucócitos que o valor mínimo aceitável e 32,1% menos plaquetas que a referência mínima aceitável. Em síntese, a redução celular mostrou-se significativa para a maioria das faixas etárias (21 a 30 anos, 41 a 50 anos, 71 a 80 anos, 81 a 87 anos; $p < 0,001$ a $< 0,05$). As faixas etárias compreendidas entre 15 a 20 anos, 31 a 40 anos, 51 a 70 anos e 61 a 70 anos apresentaram reduções significativas para plaquetas ($p < 0,01$ ou $p < 0,05$) e nenhuma significância para leucócitos. A faixa etária entre 8 a 14 anos apresentou reduções significativas apenas nos níveis leucocitários. A faixa etária de 1 a 7 anos não apresentou nenhuma redução nos níveis hemáticos (Tabela 2).

A associação entre sorologia positiva para o dengue e alterações hematológicas mostraram-se estatisticamente significativas para a maior parte dos grupos etários analisados. Foi verificado que o grupo com faixa etária compreendida entre 21 a 30 anos de idade, em ambos os gêneros, apresenta redução altamente significativa nos níveis leucocitários e plaquetários ($p < 0,0001$). Isso também ocorre para idades entre 15 a 20 anos, exceto para níveis leucocitários; ainda nessa faixa etária o gênero masculino apresentou redução de cerca de 36% de leucócitos e plaquetas quando comparado ao valor mínimo de referência. De acordo com a tabela 3, a faixa etária correspondente entre 31 e 40 anos manifesta-se marginalmente significativa para as alterações hematológicas para o gênero feminino ($p < 0,05$) enquanto que para o gênero masculino as depleções celulares foram acentuadamente significativas ($p < 0,0001$).

Tabela 3. Associação hematológica de indivíduos com sorologia IgM e IgG positiva para Dengue de acordo com o gênero.

Idade	Leucócitos						Plaquetas					
	Feminino			Masculino			Feminino			Masculino		
	\bar{x}	DP \pm	p	\bar{x}	DP \pm	P	\bar{x}	DP \pm	p	\bar{x}	DP \pm	p
1 a 7	3.910	1.184	-	6.038	2.556	-	206	118,0	-	278	177,2	-
8 a 14	4.979	2.476	$p < 0,05$	4.600	1.997	-	227	130,6	-	228	103,9	-
15 a 20	4.309	1.742	-	2.563	695,0	-	168	131,9	$p < 0,05$	70	7,57	$p < 0,05$
21 a 30	4.298	1.571	$p < 0,0001$	4.034	1.479	$p < 0,0001$	142	72,0	$p < 0,0001$	145	112,1	$p < 0,0001$
31 a 40	4.746	2.680	$p < 0,05$	4.451	1.631	$p < 0,0001$	167	78,0	$p < 0,05$	111	55,8	$p < 0,0001$
41 a 50	4.239	2.175	$p < 0,001$	4.242	1.481	$p < 0,001$	110	51,1	$p < 0,48$	107	45,2	-
51 a 60	4.252	2.041	-	6.214	2.597	$p < 0,01$	177	126,2	-	124	93,5	$p < 0,05$
61 a 70	4.175	2.153	-	5.418	968,0	$p < 0,001$	140	63,1	-	163	77,3	$p < 0,001$
71 a 80	3.464	1.717	$p < 0,01$	6268	3.543	$p < 0,01$	164	137,8	$p < 0,01$	116	58,2	$p < 0,01$
81 a 90	3.270	(*)	-	3.395	507,0	-	105	(*)	-	67	11,1	-

DP = Desvio padrão. (*) = Sem cálculo de desvio padrão por apenas uma paciente do gênero feminino se enquadrar na idade avaliada. \bar{x} = Média aritmética dos valores obtidos. (-) Valor de p não significativo. Os valores de p representam nível de confiança de 95% ($p \leq 0,05$). Valor de Referência Leucócitos: 4.000 a 10.000 /mm³. Valor de Referência Plaquetas: 110 a 500 mil/mm³.

DISCUSSÃO

A identificação presuntiva de um estado patológico por meio de avaliações inespecíficas podem permitir reconhecer e classificar indivíduos infectados pelo dengue de forma momentânea. Essas considerações

também são propostas nos estudos de Rey-Caro e Villar-Centero (17), os quais relatam em sua pesquisa a possibilidade de identificação precoce por meio de associação positiva para o dengue com linfócitos atípicos.

De acordo com a análise da deficiência dos glóbulos brancos, bem como da série plaquetária, esses parâmetros demonstraram alterações representativas para todas as idades. De acordo com a análise estatística, as faixas etárias, apresentaram diferenças significativas variadas, estando separados por gênero ou não, evidenciando uma depleção celular paralelamente ao episódio de confirmação sorológica do dengue. Dos pacientes avaliados (177), a principal alteração hematológica observada foi para leucopenia isolada (46,8%) dos pacientes, nos quais 27,1% destes pacientes apresentavam plaquetopenia associada. Aragão et al. (2) apresentaram resultados semelhantes, dentre 210 pacientes, 24,3% (51) pacientes apresentaram alteração somente para plaquetas, e 25,2% (53) pacientes apresentaram apenas leucopenia.

As duas depleções celulares apareceram concomitantemente em 25 (13,3%) pacientes avaliados (3). Em outro estudo, Oliveira (14) verificou que no sudeste do país, dentre 208 indivíduos avaliados, 32,7% (68) dos pacientes apresentaram leucopenia e significativa redução plaquetária representada por 40,9% (85) dos pacientes, contrastando com o presente estudo.

Para os pacientes na faixa etária entre 81 a 87 anos, a média de leucócitos e plaquetas foi inferior ao limite mínimo considerado adequado ao indivíduo. Isso pode ser explicado pelo fato de o sistema imunológico estar debilitado em indivíduos idosos, uma vez que a atividade imunitária assim como parte das funções fisiológicas diminui com a idade (1,12).

A depleção celular evidenciada pelo plaquetograma pode estar fortemente relacionada com a gravidade do dengue. Segundo Quijano et al. (16), a profunda trombocitopenia pode estar associada a complicações hemorrágicas, como provas de extravasamento de plasma, bem como a reincidência frequente de manifestações clínicas, tais como artralgia, dor abdominal, vômitos e diarreia.

Instituído como exame de cunho inespecífico, o hemograma constituído por quatro parâmetros essenciais (hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais e contagem de plaquetas) torna-se fundamental quando há suspeita de dengue, sobretudo em episódios de leucopenia e plaquetopenia,

utilizado como instrumento de vigilância, o qual classifica o risco do paciente e monitora evolução clínica, bem como prove maior confiabilidade ao profissional. Sendo assim, este instrumento fornece complementação importante para dosagem sorológica para o vírus do dengue, a qual constitui fundamental importância para diagnóstico fidedigno da patologia.

CONCLUSÃO

As medidas de combate ao vetor do vírus do dengue e medidas sanitárias se repetem anualmente, entretanto, casos notificados crescem frequentemente, ainda sem considerar os casos que não são diagnosticados e/ou não são notificados às autoridades sanitárias. Observa-se que as campanhas de conscientização e combate ao vetor transmissor da doença, sozinhas, não são capazes de diminuir sua incidência, para tanto, a implantação de uma vacina de prevenção ao dengue poderia significar o término da epidemia. A perspectiva do imunizante não desabonará recursos de eliminação do vetor, mas providenciará maior resistência ao sistema imune, amortizando o número de casos em níveis nacional e mundial. Entidades mundiais vem disponibilizando apoio às pesquisas direcionadas para a produção de imunobiológicos capazes de conferir proteção contra os quatro sorotipos do vírus do dengue, mas, apesar dos avanços, ainda não se tem disponível o imunoprotetor.

Como o combate à doença ainda necessita de atitudes frente ao vetor e que essas atitudes envolvem a população, análises de triagem hematológica juntamente com a confirmação sorológica podem auxiliar no rastreamento de pacientes com o vírus do dengue.

Assim, com inserções acerca da análise de leucograma e plaquetograma, estima-se que essa relação seja capaz de auxiliar no diagnóstico presuntivo mais acurado de suspeita da doença associada à interrupção da evolução clínica da infecção por tratamento antecipado e direcionado.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Análises Clínicas São Gabriel do Município de Campo Mourão - PR por permitir a realização deste estudo, o

qual cedeu os dados primordiais para concretização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- (1) AGOSTINHO, P. Perspectivas psicossomática do envelhecimento. **Revista Portuguesa de Psicossomática**. v.6, n.1, p. 31-36, 2004.
- (2) ARAGÃO, E.P.S. et al. Estudo das alterações hematológicas dos pacientes com diagnóstico sorológico de dengue de um hospital privado em Santos – SP. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. v. 9, n. 16, jan/jun. 2012.
- (3) BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**. v. 22, n. 64, p. 53-72, 2008.
- (4) BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1997 a 2008**. Brasília 2009d. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_casos_dengue_classico_2008.pdf>. Acesso em 16 março 2013.
- (5) BRASIL. Programa Nacional de Controle da Dengue, 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/visualizar_texto.cfm?idtxt=23614 Acesso em: 20 Outubro 2013.
- (6) BRASIL. Organização Mundial da Saúde. 2013. Disponível em: [WWW.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=2342&Itemid=1](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=2342&Itemid=1). Acesso em: 27 outubro 2013.
- (7) CÂMARA, F. P. et al. Estudo retrospectivo da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 40, n. 2, p. 192-196, mar./abr. 2007.
- (8) DATA SUS. **Indicadores de Morbidade. Taxa de incidência da dengue**.2010. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br>> Acesso em: 18 março 2013.
- (9) ESTUTI A. C. **Distúrbios Hematológicos Causados por Dengue**. Disponível em: <http://www.nre.seed.pr.gov.br/campomouro/arquivos/File/DistUrbioshematologicoscausadospor dengue.pdf>.> Acesso em: 18 março 2013.
- (10) FIGUEIREDO, L. T. M. Patogenia das Infecções pelos Vírus do Dengue Medicina, Ribeirão Preto, **Simpósio: Virologia Médica I**, Capítulo I. 32: 15-20, jan./mar. 1999.
- (11) KARAZAWA, E.H.I.; JAMRA, M. Parâmetros Hematológicos Normais. **Revista Saúde Pública**. São Paulo 23:58-66, 1989.
- (12) NOVAES, M. R. C. G. et al. Suplementação de micronutrientes na senescência: implicações nos mecanismos imunológicos. **Revista de Nutrição**. v. 18, n. 3, p. 367-376, 2005.
- (13) OLIVEIRA, A. C. S. et al. Alterações do Hemograma no Diagnóstico de Dengue: Um Estudo de 1.269 Casos na Cidade de Uberaba, Minas Gerais. **Revista de Patologia Tropical**. Uberaba-MG. v. 41, n.4, p. 401-408, out.-dez. 2012.
- (14) OLIVEIRA, E. C. L. **Alterações Hematológicas em Pacientes com Quadro Clínico de Dengue Atendidos no Hospital Dia Professora Esterina Corsini**. 2009. Dissertação (Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, 2009.
- (15) QUIJANO, F. A. D. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. **Revista de Medicina do Chile**. v.134, p.167-173, 2006.
- (16) RAMOS, E. F. et al. Hemoterapia e febre Dengue. **Rev. Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.30, n.1. p.61-69, 2008.
- (17) REY-CARO, L. A., VILLAR-CENTERO, L. A. Linfócitos atípicos em dengue: o papel no diagnóstico e prognóstico da doença: Revisão sistemática da literatura. **Revista Ciências de La Salud**. v.10, n.3, p. 323-335. 2012.
- (18) SILVA, A. M. **Caracterização molecular dos vírus dengue circulantes em Pernambuco: implicações epidemiológicas**. 2013. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro

- de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013.
- (19) SRICHAIKUL, T.; NIMMANNITYA, S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. **Best Practice & Research Clinical Haematology**. v. 13, n. 2, p. 261-276, 2000.
- (20) TAVARES, L. D. **Caracterização das Alterações Hematológicas em um Modelo Experimental de Dengue Hemorrágica**. 2011. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

Enviado: 31/08/2015
Revisado: 17/03/2016
Aceito: 08/12/2016