Pró-calcitonina como biomarcador inflamatório e prognóstico de mortalidade à admissão na Unidade de Terapia Intensiva: Experiência de um Hospital Universitário

Procalcitonin as an inflammatory and prognostic biomarker of mortality at Intensive Care Unit admission: Experience at an University Hospital

Amaury Cesar Jorge[1], Allison Kielek[2], Joanito Soltoski[2], Cleber Tchaika[2], Luis Alberto Batista Peres[3], Carla Sakuma de Oliveira Bredt[4], Pericles Almeida Delfino Duarte[5]

RESUMO

Introdução: A Pró-calcitonina (PCT) é um dos principais biomarcadores inflamatórios a ser avaliado no paciente critico. Seu papel discriminatório entre etiologias bacterianas e virais, bem como no acompanhamento do tratamento anti-infeccioso é bem estabelecido. O objetivo deste estudo foi avaliar se os níveis séricos de PCT na admissão em UTI eram preditores de mortalidade em pacientes adultos. **Métodos:** Estudo de coorte histórica. Foram avaliados os prontuários de pacientes consecutivos admitidos na UTI Geral de adultos de um Hospital Universitário, com diferentes diagnósticos etiológicos. Foi acompanhado o desfecho de saída (mortalidade), e comparado com outros marcadores inflamatórios e de prognóstico. **Resultados:** Incluídos 108 pacientes. Nos pacientes com sepse na admissão, os níveis de PCT foram significativamente maiores. Em todos os grupos, houve tendência a valores maiores dos níveis de PCT entre os pacientes que evoluíram para o óbito na UTI. Valores acima de 3,0 ng/ml foram preditores de mortalidade. **Conclusões:** Níveis séricos elevados de PCT na admissão em UTI, além de auxílio discriminatório de infecção e sepse, podem ser preditivos de mortalidade.

UNITERMOS: Unidades de Terapia Intensiva, Mediadores da Inflamação, Prognóstico, Sepse.

ABSTRACT

Introduction: *Procalcitonin (PCT) is one of the main inflammatory biomarkers to be evaluated in critically ill patients. Its discriminatory role among bacterial and viral etiologies, as well as in the monitoring of anti-infective treatment, is well established. The aim of this study was to evaluate whether serum PCT levels at admission to ICU were predictors of mortality in adult patients.* ***Methods:*** *A historical cohort study. The medical records of consecutive patients with different etiological diagnoses admitted to the General ICU of a University Hospital were assessed. The outcome (mortality) was accompanied and compared with other inflammatory and prognostic markers.* ***Results:*** *The study comprised 108 patients. In patients with sepsis on admission , PCT levels were significantly higher. In all groups, there was a trend to higher levels of PCT in patients who eventually died in ICU. Values above 3.0 ng/ml were predictors of mortality.* ***Conclusions:*** *Elevated serum PCT levels on ICU admission, besides the discriminatory aid of infection and sepsis, may be predictive of mortality.*

KEYWORDS: Intensive Care Units, Inflammation Mediators, Prognosis, Sepsis.

[1] Mestrado. Médico Intensivista, Coordenador da UTI de Adultos – Hospital Universitário. Professor de Clínica Médica – Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).
[2] Médico. UTI de Adultos – Hospital Universitário.
[3] Doutorado. Professor do Departamento de Clínica Médica – UNIOESTE.
[4] Mestrado. Professora do Departamento de Clínica Médica – UNIOESTE.
[5] Doutorado. Diarista – UTI Geral.

INTRODUÇÃO

Na prática da Terapia Intensiva e Emergências, biomarcadores de atividade inflamatórias (como a Pró-calcitonina, Proteína C Reativa e outros) têm demonstrado auxiliar os clínicos no diagnóstico precoce de infecções e de sepse (1,2). A PCT é um pró-hormônio da calcitonina, produzida normalmente nas células C da tireoide; em situações de infecções e inflamações agudas, é produzida em grandes quantidades por diferentes células, principalmente monócitos e hepatócitos (3). Ela tem sido largamente estudada, por ter a importante característica de, além de ser marcador de infecção (mais do que a sepse em si), atinge maiores concentrações em pacientes com infecções bacterianas, permitindo assim a diferenciação entre estas e as infecções virais, sejam respiratórias (4,5) ou meníngeas (6). Pacientes admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) frequentemente apresentam uma Reação Inflamatória Sistêmica, a qual tem um impacto prognóstico negativo no desfecho clínico, consequente à imunossupressão, podendo contribuir para a hipóxia tissular sistêmica. A monitorização da intensidade deste processo inflamatório poderia auxiliar no manejo e estabelecimento prognóstico dos pacientes criticamente enfermos (7).

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de pró-calcitonina à admissão de pacientes adultos na UTI de um Hospital Universitário, e verificar se esta substância marcadora de processo inflamatório (mesmo sem infecção ativa) poderia ter algum papel como preditora de mortalidade, avaliando-se também subgrupos etiológicos.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Trata-se de estudo de coorte retrospectivo. Foram avaliados os prontuários de pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Geral de Adultos do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, em Cascavel (região oeste do Paraná, sul do Brasil), em um período de 8 meses. Trata-se de uma UTI geral (clínico-cirúrgica e trauma) de nove leitos em hospital geral de 110 leitos. Gerou-se um banco de dados em planilha própria do Microsoft Excel.

Foram analisados dados clínico-laboratoriais da admissão, causa de admissão, comorbidades, valor da Pró-calcitonina sérica, dados demográficos, APACHE II, desfecho hospitalar (alta ou óbito). Foram considerados três grupos de pacientes, Trauma, Sepse e Neurológico (exceto trauma), para comparação dos dados.

O diagnóstico de sepse foi feito utilizando-se o critério do Consenso Europeu-Americano (8).

Foi considerado como trauma: pacientes vítimas de acidentes de trânsito, violência/agressões e quedas. Não foram considerados neste grupo ferimentos por arma de fogo ou arma branca, ou vítimas de queimaduras ou choque elétrico (a não ser que associados a trauma).

O teste diagnóstico para detecção e dosagem da Pró-calcitonina foi o método de imunoensaio quantitativo (Brahms MiniVidas, Roche/BioMérieux).

Os dados foram tabulados em um Banco de Dados Excel®, sendo realizada estatística descritiva. A comparação entre as porcentagens foi feita utilizando-se o teste do Qui-quadrado. As variáveis quantitativas foram comparadas pelas médias utilizando-se o teste T de Student para variáveis independentes, e a mediana utilizando-se o teste de Mann-Whitney. Realizou-se análise univariada dos fatores preditores de mortalidade. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p menor do que 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o SPSS versão 15.0.

RESULTADOS

Durante o período estudado, foram admitidos 108 pacientes na UTI, com idade mediana de 44,5 anos, sendo 65,7% masculinos. Na Tabela 1, são descritas as características clínicas e laboratoriais de admissão de todos os pacientes e dos três principais grupos. O tempo médio de internamento na UTI foi de 6,5 dias, e a mortalidade global foi de 30,5%; houve grande variação entre os grupos.

Os valores iniciais de Pró-calcitonina diferiram bastante entre os grupos, sendo mais elevados entre os pacientes com Sepse.

Na população do estudo e em cada grupo separado, os valores de PCT foram maiores entre os sobreviventes do que entre os que morreram (Figura 1), embora sem apresentar significância estatística.

A Tabela 2 mostra o desempenho de alguns fatores preditivos de mortalidade. O nível de Pró-calcitonina sérica de admissão acima de 3,0 ng/dl foi o melhor preditor de mortalidade hospitalar, seguido do escore APACHE II.

DISCUSSÃO

Um dos grandes desafios da abordagem do paciente crítico é a capacidade de se estabelecer um preciso prognóstico, que possa auxiliar no manejo clínico, estabelecimento de rotinas e provisão de recursos econômicos e humanos (9,10).

Um importante e frequente distúrbio encontrado nos pacientes criticamente enfermos é o binômio Síndrome de Reação Inflamatória Sistêmica / Sepse, que pode acometer até 88% dos pacientes em UTI (7). Esta "tempestade inflamatória" tem importante impacto no desfecho dos pacientes (11).

Biomarcadores que refletem o *status* inflamatório têm sido utilizados, além do auxílio diagnóstico e de definição e monitorização terapêutica, como índices prognósticos neste universo de pacientes (12-15).

A Pró-calcitonina, por sua vez, mais do que detectar o *status* inflamatório, tem sido importante por refletir uma

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes, distribuídos entre os três principais grupos etiológicos.

	Geral	Trauma	Sepse	Neurológico (não trauma)
n	108	33	25	17
Idade, anos	44,5 ± 20,48	34,0 ± 18,58	51,0 ± 18,80	53,0 ± 15,91
Sexo masculino, n (%)	71 (65,74%)	23 (69,70%)	15 (60,0%)	08 (47,05%)
APACHE II	20,0 ± 7,83	22,0 ± 6,68	19,0 ± 8,29	20,0 ± 7,75
Leucócitos, céls/mm^3	11.700 ± 13.220	10.900 ± 14.990	14.100 ± 19.256	9.460 ± 7.264
Hematócrito, %	33,0 ± 6,82	31,3 ± 6,90	33,0 ± 6,99	39,0 ± 6,35
Plaquetas, céls/mm^3	196.000 ± 12.260	158.000 ± 113.390	219.000 ± 105.235	285.000 ± 164.521
Lactato sérico, arterial, mMol/l	1,97 ± 8,84	1,58 ± 9,44	1,60 ± 7,21	2,27 ± 6,57
Creatinina sérica, mg/dl	1,0 ± 2,28	1,0 ± 2,33	1,16 ± 3,47	0,8 ± 0,42
Pró-calcitonina admissão, ng/ml	1,88 ± 28,16	1,01 ± 36,39	6,70 ± 35,32	0,39 ± 6,82
Tempo UTI, dias	6,5 ± 7,16	9,0 ± 6,53	4,0 ± 5,92	5,0 ± 9,63
Óbito na UTI, n(%)	33 (30,55%)	07 (21,21%)	08 (32,0%)	07 (41,17%)

Todos os valores descritos como mediana ± desvio-padrão, a não ser quando indicado.
APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. UTI: Unidade de Terapia Intensiva.
Pró-calcitonina: Sepse x Trauma: p=0,021; Sepse x Neuro: p=0,025.

Tabela 2 – Fatores preditores de mortalidade (análise univariada).

	Óbito	Vivo	p
	n= 33	n= 75	
APACHE II (mediana ± DP)	25,0 ± 9,51	19,0 ± 6,43	0,004
Causa de admissão			
Sepse (n=25)	08/25 (32,0%)	17/25 (68,0%)	0,945
Não Sepse (n=83)	25/83 (30,12%)	58/83 (69,88%)	
Lactato sérico, mMol/l (mediana ± DP)	2,70 ± 9,00	1,76 ± 8,81	0,269
Creatinina sérica, mg/dl (mediana ± DP)	1,07 ± 2,61	1,0 ± 2,13	0,514
PCT, ng/ml (mediana ± DP)	4,0 ± 37,75	0,96 ± 22,67	0,107
PCT			
>3,0 ng/ml (n=40)	18/40 (45,0%)	22/40 (55,0%)	0,022
≤ 3,0 ng/ml (n=68)	15/68 (22,06%)	53/68 (77,94%)	

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; DP: Desvio-padrão; PCT: Pró-calcitonina.

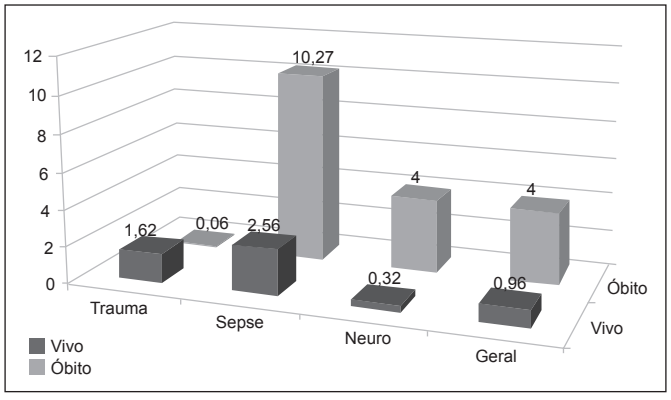


Figura 1 – Valor (mediana) de PCT sérico à admissão, de acordo com o grupo etiológico e desfecho.

infecção bacteriana subjacente (16). Assim, pode ser um instrumento útil no manejo dos pacientes em Terapia Intensiva, desde que sua dinâmica seja bem conhecida: quais são os valores séricos que auxiliam no prognóstico, e quais valores sugerem diferenciação entre infecção viral ou bacteriana, ou processo infeccioso de não infecção (17,18).

A PCT, por outro lado, não é apenas um marcador fortuito do processo inflamatório, mas faz parte ativa do processo, provocando imunossupressão e aumento da inflamação sistêmica (19).

No presente estudo, os valores séricos de PCT à admissão foram avaliados em um grupo de pacientes não selecionados em uma UTI de hospital público universitário.

Os pacientes eram, de modo geral, muito graves: o APACHE II mediano foi de 20,0 (mortalidade prevista geral de cerca de 35%). Por outro lado, a mortalidade dentro de cada grupo variou bastante, apesar de não haver tanta diferença no índice prognóstico. Essa diferença de mortalidade foi descrita na literatura, mostrando a dificuldade em se prever a evolução nos subgrupos de pacientes críticos (20-23).

Os valores séricos à admissão de PCT diferiram bastante entre os grupos. Particularmente, entre os pacientes com

sepse à admissão, os valores foram muito superiores, e os pacientes com doença neurológica não trauma tiveram os menores valores. Neste grupo "Neurológico não trauma" incluíram-se, além de quadros agudos (como acidente vascular encefálico), pacientes em pós-operatório de cirurgia neurológica eletiva (tumores cerebrais, clipagem de aneurisma). Estes últimos podem ter apresentado menor reação inflamatória (e ausência de infecção), e assim com menores valores de PCT. (24,25)

Os valores de PCT à admissão foram, de maneira geral, bastante superiores nos pacientes que vieram a falecer do que nos sobreviventes, embora não se tenha atingido diferença estatisticamente significativa (o que pode ter ocorrido devido ao pequeno número de pacientes estudados).

Curiosamente, o grupo de pacientes com trauma não apresentou este achado. Uma possível explicação é que, em nossa UTI (por ser um hospital público universitário), o tempo entre o evento e a admissão à UTI é muito alto; frequentemente se passam alguns dias entre o trauma e a entrada na Unidade. Assim, este valor de PCT pode não ser precoce do evento, apesar de precoce na UTI. Isso enfatizaria a necessidade da dosagem da PCT no Pronto-Socorro, logo na admissão hospitalar (1,26,27).

É possível também que haja mistura de casos entre os grupos; particularmente entre os pacientes com trauma, alguns pacientes poderiam estar infectados e, em consequência, com sepse (e não apenas SIRS), apesar de não diagnosticados como tal.

Entre os possíveis fatores ou índices preditivos de mortalidade (Tabela 2), o escore APACHE II elevado é claramente prognóstico de pior desfecho. Por outro lado, a etiologia (pacientes com ou sem sepse à admissão) e exames laboratoriais, como o lactato arterial e a creatinina sérica, não apresentaram poder preditivo. O valor sérico de PCT, apesar de nitidamente maior entre os pacientes que faleceram no hospital, não apresentou diferença estatisticamente significativa (devido à alta variabilidade). No entanto, pacientes com níveis de PCT acima de 3,0 ng/dl tiveram probabilidade significativamente maior de morrer do que aqueles com níveis mais baixos.

A PCT elevada tem demonstrado poder preditivo tanto de disfunção orgânica (28,29) quanto de mortalidade (30) em pacientes com níveis variados de gravidade, corroborando o achado deste estudo.

Em todos os grupos estudados, o nível de PCT sérico foi menor entre os sobreviventes do que entre aqueles que foram a óbito, embora sem atingir nível de significância estatística.

Este estudo apresenta várias limitações, algumas já explicitadas. O número relativamente baixo de pacientes pode ter impedido de se atingir significância estatística para se determinar o valor prognóstico dos índices e fatores avaliados. A característica retrospectiva do estudo traz limitações inerentes à sua natureza, o que impede mais profundas generalizações. Por outro lado, devido à característica e ao tamanho do banco de dados, não foi realizada análise multivariada, embora, como se viu, apenas o escore APACHE II e o valor elevado de PCT foram preditores de mortalidade na análise univariada.

CONCLUSÕES

Em um grupo heterogêneo e grave de pacientes adultos admitidos em uma UTI Geral, os níveis séricos de Pró-calcitonina à admissão tiveram boa eficácia de prognóstico de mortalidade, apesar de ampla variabilidade (principalmente entre diferentes grupos etiológicos).

REFERÊNCIAS

1. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. Critical Care (2007) 11: R60.
2. Seligman, Renato; Seligman, Beatriz Graeff Santos; Teixeira, Paulo José Zimermann. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. J Bras Pneumol (2011) 37(4): 495-503.
3. Reinhart K; Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: Procalcitonin. Crit Care Clin (2011) 27(2): 253-63.
4. Duarte PAD, Bredt CSO, Bredt Jr GL, Jorge AC, Venazzi A, Tondo LG, Oliveira LSC, Jorge MM, Marchiori R, Giancursi TS, Coradin M, Alexandrino AG. Procalcitonin in patients with influenza A (H1N1) infection and acute respiratory failure. Einstein (2011) 9(1 Pt 1): 52-5.
5. Chalupa P; Beran O; Herwald H; Kaspthteríková N; Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. Infection (2011) 39(5): 411-7.
6. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez J-L, Lebon P, Bohuon C. Measurement of Procalcitonin Levels in Children with Bacterial or Viral Meningitis . Clinical Infectious Diseases (1997) 24: 1240-2.
7. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, Cal RGR, Souza EF, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES Study). Critical Care (2004) 8: R251-R260.
8. Bone RC; Balk RA; Cerra FB; Dellinger RP; Fein AM; Knaus WA; Schein RM; Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest (1992) 101(6): 1644-55.
9. Sogayar AM; Machado FR; Rea-Neto A; Dornas A; Grion CM; Lobo SM; Tura BR; Silva CL; Cal RG; Beer I; Michels V; Safi J; Kayath M; Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. Pharmacoeconomics (2008) 26(5): 425-34.
10. Capuzzo, Maurizia ; Moreno, Rui P ; Alvisi, Raffaele. Admission and discharge of critically ill patients. Curr Opin Crit Care (2010) 16: 499-504.
11. Dulhunty JM; Lipman J; Finfer S; Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group . Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. Intensive Care Med (2008) 34(9): 1654-61.
12. Koch A; Voigt S; Sanson E; Dückers H; Horn A; Zimmermann HW; Trautwein C; Tacke F. Prognostic value of circulating amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in critically ill patients. Crit Care (2011) 15(1): R45.
13. Calfee CS; Ware LB; Glidden DV; Eisner MD; Parsons PE; Thompson BT; Matthay MA; National Heart, Blood, and Lung Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. Crit Care Med (2011) 39(4): 711-7.

14. Ramírez P; Ferrer M; Martí V; Reyes S; Martínez R; Menéndez R; Ewig S; Torres A. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med (2011) 39(10): 2211-7.
15. Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. American Journal of Emergency Medicine 31 (2013) 1086-1091.
16. Limper M; de Kruif MD; Duits AJ; Brandjes DP; van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. J Infect(2010) 60(6): 409-16.
17. Schuetz P; Christ-Crain M; Thomann R; Falconnier C; Wolbers M; Widmer I; Neidert S; Fricker T; Blum C; Schild U; Regez K; Schoenenberger R; Henzen C; Bregenzer T; Hoess C; Krause M; Bucher HC; Zimmerli W; Mueller B; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA (2009) 302(10): 1059-66.
18. Reynolds SC ; Shorr AF; Muscedere J; Jiang X; Heyland DK. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. Crit Care Med 2012; 40 (10): 2781-2787.
19. Liappis AP; Gibbs KW; Nylen ES; Yoon B; Snider RH; Gao B; Becker KL. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. Inflamm Res (2011) 60(2): 203-7.
20. Jones AE; Trzeciak S; Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Crit Care Med (2009) 37(5): 1649-54.
21. Turner PL; Ilano AG; Zhu Y; Johnson SB; Hanna N. ACS-NSQIP criteria are associated with APACHE severity and outcomes in critically ill surgical patients. J Am Coll Surg (2011) 212(3): 287-94.
22. Brattström O; Granath F; Rossi P; Oldner A. Early predictors of morbidity and mortality in trauma patients treated in the intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand (2010) 54(8): 1007-17.
23. Poole D; Rossi C; Anghileri A; Giardino M; Latronico N; Radrizzani D; Langer M; Bertolini G. External validation of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 in a cohort of 28,357 patients from 147 Italian intensive care units. Intensive Care Med; 35(11): 1916-24, 2009.
24. Carboni GL, Fahrner R, Gazdhar A, Printzen G, Schmid RA, Hoksch B. Comparison of procalcitonin and CrP in the postoperative course after lung decortications. Eur J Cardiothor Surg 33 (2008) 777-780.
25. Laifer G; Wasner M; Sendi P; Graber P; Gratzl O; Huber P; Fluckiger U; Zimmerli W. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. Clin Microbiol Infect (2005) 11(8): 679-81.
26. Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, Henrich D, Walcher F, Marzi I. Serum Procalcitonin Levels in Patients With Multiple Injuries Including Visceral Trauma. J Trauma (2009) 66(1): 243-249.
27. Sakran JV, Michetti CP, Sheridan MJ, Richmond R, Waked T, Aldaghlas T, Rizzo A, Griffen M, Fakhry SM. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. J Trauma Acute Care Surg. 2012; 73 (2): 413-418.
28. McGrane S; Girard TD; Thompson JL; Shintani AK; Woodworth A; Ely EW; Pandharipande PP. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. Crit Care (2011) 15(2): R78.
29. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, Da Dalt L. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. Pediatr Nephrol (2009) 24: 1199-1204.
30. Bloos F; Marshall JC; Dellinger RP; Vincent JL; Gutierrez G; Rivers E; Balk RA; Laterre PF; Angus DC; Reinhart K; Brunkhorst FM. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. Crit Care (2011) 15(2): R88.

✉ Endereço para correspondência
Pericles Almeida Delfino Duarte
Rua Castro Alves, 2283/72
85.810-100 – Cascavel, PR – Brasil
☎ (45) 3321-5151/(45) 9972-1298
💻 pericles.duarte@uol.com.br
Recebido: 17/10/2013 – Aprovado: 4/12/2013