

BENEFÍCIOS NA PREVENÇÃO DE LESÃO NEURONAL PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA (PCR) NA HIPOTERMIA TERAPÊUTICA: BREVE REVISÃO.

BENEFITS IN NEURONAL INJURY PREVENTION AFTER CARDIOPULMONARY ARREST (CPR) USING THE HYPOTHERMIA THERAPY: A BRIEF REVIEW.

BENEFICIOS EN LA PREVENCIÓN DE LESIONES NEURONALES DESPUÉS DE UN PARO CARDIO RESPIRATORIO (RCP) EN LA HIPOTERMIA TERAPÉUTICA: UN BREVE RESUMEN.

Josimar Henrique Sampaio Rodrigues¹; Klinger Soares Faico
Filho²; Brenda Silva Givisiez³; Igor de Freitas Silva⁴;
Melissa Araújo Ulhoa⁵.

RESUMO

A hipotermia terapêutica (HT) vem sendo utilizada como um grande aliado em pacientes que sofreram parada cardiorrespiratória (PCR) no intuito de prevenir tanto a morte quanto as sequelas das lesões neuronais. Motivados pelos pequenos avanços e a elevada mortalidade, este trabalho faz-se necessário para o esclarecimento dos profissionais da área da saúde em especial aos dos serviços de terapia intensiva acerca dos benefícios da HT. Trata-se de

uma revisão de literatura. Os artigos analisados demonstraram que a técnica está pouco difundida no meio médico, embora venha obtendo resultados satisfatórios, atribuídos a redução da demanda metabólica cerebral. O uso da HT na última década, aponta para um melhor prognóstico às vítimas, porém ainda carece ser mais estudado.

Descritores: hipotermia induzida, parada cardíaca, hipóxia- isquemia encefálica

ABSTRACT

Therapeutic hypothermia (HT) has been used as a great ally in patients who have suffered cardiopulmonary arrest (PCR) in order to prevent both death and the consequences of neuronal injury. Motivated by small advances and high

¹ Bacharel em Farmácia, Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) – josimarhenrique@yahoo.com.br

² Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Klingerfaiko@hotmail.com

³ Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - brendhasgivisiez@hotmail.com

⁴ Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - igor_freitas@hotmail.com

⁵ Fisioterapeuta, Mestre em Fisiologia, Doutora em Saúde Pública, professora e pesquisadora do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) – meulhoa@yahoo.com.br

mortality, this article is necessary to clarify the health professionals, especially those that are in intensive care services about the benefits of HT. This is a literature review. The articles analyzed showed that the technique is little known in medical circles, although it has obtained satisfactory results, attributed to reduced cerebral metabolic demand. The use of HT in the last decade, points to a better prognosis for victims, but still needs to be more studied.

Descriptors: induced hypothermia, cardiac arrest, brain hypoxia ischemia

RESUMEN

La hipotermia terapéutica (HT) esta siendo utilizada como un gran aliado en los pacientes que han sufrido paro cardíaco respiratorio (PCR) con la intención de prevenir la muerte y las secuelas de las lesiones neuronales. Motivados por los pequeños avances y la elevada mortalidad, el artículo se hace necesario para aclaración de los profesionales de la salud en especial a aquellos de terapia intensiva acerca de los beneficios de la HT. Es una revisión de la literatura. Los artículos analizados demostraron que la técnica es poco difundida entre los

médicos, aunque venga obteniendo resultados satisfactorios, atribuidos a la reducción de la demanda metabólica cerebral. El uso de la HT en la última década, indica para un mejor pronóstico a las víctimas, sin embargo aún carece ser más estudiado.

Descriptor: la hipotermia inducida , paro cardíaco , hipoxia isquemia cerebral

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é a via final de várias patologias, é definida como o súbito cessar da atividade miocárdica ventricular útil, associada à ausência de respiração, causando danos em todo o organismo¹.

Um grupo de doenças que geralmente levam a esse fenômeno são as doenças cardiovasculares, que hoje encontra-se entre as maiores causas de morte no mundo ocidental. Os danos decorrentes da PCR são arrasadores, resultando em hipóxia generalizada dos sistemas, dentre os quais o nobre Sistema Nervoso Central².

A resistência dos diversos tecidos a hipóxia varia, porém, caso a PCR não seja revertida, indubitavelmente o

paciente irá a óbito. Nesse sentido, nos últimos anos diversas técnicas tem sido aperfeiçoadas para tentar dar melhor prognóstico aos sobreviventes, dentre as medidas tomadas, estão as medidas farmacológicas, suporte ventilatório e o uso da hipotermia terapêutica (HT) que vem sendo incorporada como mais um instrumento nessa batalha pela vida, mostrando-se eficaz na redução da mortalidade e das sequelas neurológicas nos sobreviventes³.

Segundo dados do ministério da saúde do Brasil durante o ano de 2011, as doenças do aparelho circulatório representaram 335.213 mortes em todo o país. No total de doenças desse sistema, em primeiro lugar estavam as doenças isquêmicas do coração (30,87%) e as cerebrovasculares (30,05%), sendo todas estas capazes de levar a uma PCR⁴. Na lista das principais causas de doenças circulatórias está a hipertensão arterial, dislipidemias e o diabetes⁵.

Motivados pelos pequenos avanços, a elevada mortalidade e diversos graus de sequelas neurológicas nos pacientes acometidos por PCR, este trabalho faz-se necessário para o esclarecimento dos profissionais da área

da saúde em especial aos dos serviços de terapia intensiva acerca dos benefícios da HT.

OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo apresentar a técnica da HT seus benefícios e possíveis riscos associados ao procedimento, segundo estudos publicados nos últimos 10 anos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura de artigos científicos nos bancos de dados da Bireme e Scielo, através das fontes *Lilacs* e *Medline*; além da base de dados do Ministério da Saúde do Brasil realizada entre os meses de agosto a outubro de 2013.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde hipotermia induzida, parada cardíaca, hipóxia- isquemia encefálica. Foram encontrados para os descritores hipotermia induzida LILACS 131, MEDLINE 13.872. Parada cardíaca LILACS 424 MEDLINE 20.645, Hipoxia- isquemia encefálica LILACS

62, MEDLINE 3.728. Foram utilizados 17 artigos, de maior relevância publicados entre os anos de 2003 a 2013.

RESULTADOS

A técnica HT

O controle fisiológico da temperatura é realizado por um sistema de termorreceptores centrais e periféricos. No hipotálamo situa-se o sistema de controle central termostato que regula a temperatura do corpo ao integrar os impulsos térmicos provenientes de quase todos os tecidos do organismo. Quando o impulso integrado excede ou fica abaixo da faixa limiar de temperatura, ocorrem respostas termorreguladoras autonômicas, que mantêm a temperatura do corpo em valor adequado definida geralmente entre 36,7° a 37,1°C, na qual não há resposta efetora⁶.

A HT promove indução intencional de uma temperatura corporal mais baixa que o normal com fins terapêuticos, seguida da manutenção desta temperatura por um tempo determinado, e um reaquecimento gradual. Isso é alcançado através de medidas invasivas ou não, com o objetivo de preservar os tecidos da lesão

secundária, que é ocasionada por períodos de isquemia, seguida novamente de perfusão, através da influência na cascata inflamatória, proporcionando a redução do metabolismo e conseqüentemente a diminuição da demanda de oxigênio⁷.

O registro do uso da técnica HT remonta pelo menos 200 anos, e só a partir das décadas de 40 e 50 do século XX, utilizando os modelos caninos, McBirnie Bigelow, publicou um estudo relatando o efeito benéfico da HT para o cérebro e o coração durante a cirurgia cardíaca³.

Porém seu uso não foi amplamente difundido, devido a dificuldades estruturais/operacionais (domínio da técnica) e potenciais riscos associados, como coagulopatia e infecção, além do fato da promessa dos tratamentos farmacológicos que surgiram no século passado. Contudo os avanços alcançados durante esse período não foram, tão satisfatórios. Por isso, a partir dos anos 90 uso da HT voltou aos centros de emergência. Sendo usada atualmente em sobreviventes de parada cardíaca e em casos de encefalopatia hipóxica neonatal, onde há evidências que justificam seu

emprego para minimizar a morbidade neurológica⁸.

Complicações potenciais da hipotermia são: infecção, a instabilidade do ritmo cardíaco (em particular as

bradidisritmias), a coagulopatia, as lesões cutâneas de pressão e as queimaduras do frio, bem como a hiperglicemia e a hipomagneseemia⁹.

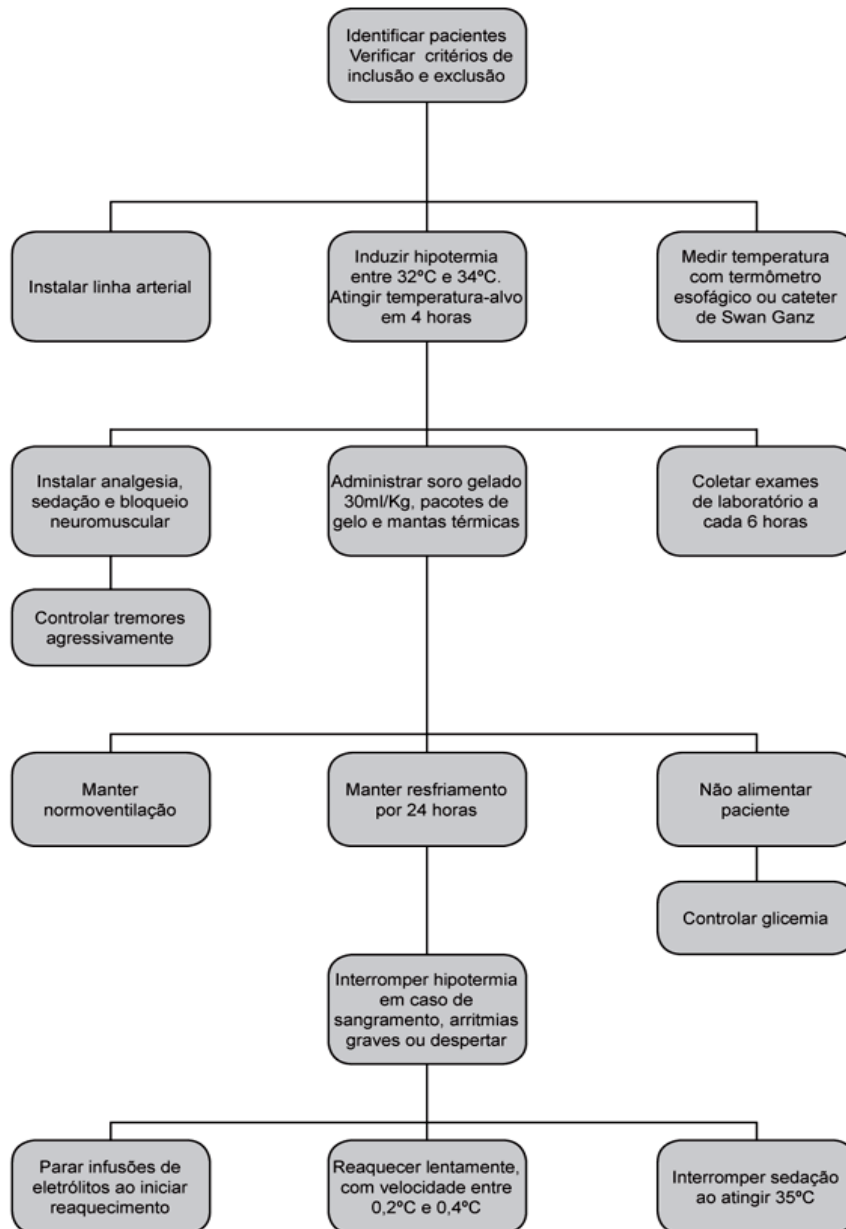


Figura 1-Fluxograma de atendimento ao paciente com hipotermia¹⁰.

Lesão isquêmica e mecanismos de prevenção a danos neuronais

Alguns minutos após a PCR nos sobreviventes ocorrem, uma sequência de eventos conhecida por síndrome pós ressuscitação e esta compreende, a falência de perfusão cerebral, com diminuição do aporte de oxigênio para o cérebro; seguida de uma reoxigenação cerebral, o que determina a lesão pela ativação de uma cascata de eventos bioquímicos, como o influxo intracelular de cálcio, acidose láctica tecidual e aumento da concentração de ácidos graxos livres, radicais livres e aminoácidos excitatórios como glutamato e aspartato^{10, 11}.

Ocorrem anormalidades extra-cerebrais, ou seja, hipertermia, hipoxemia, hipercapnia, distúrbios do metabolismo ácido-básico, insuficiência renal e hepática, e translocação bacteriana da parede intestinal comprometida por isquemia. Por fim, as anormalidades sanguíneas secundárias a estase, como agregados de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos que podem liberar radicais livres, lesar o endotélio vascular e obstruir capilares

sangüíneos ocasionando microinfartos¹¹.

A hipotermia tem ação neuroprotetora contra vários mecanismos bioquímicos deletérios, seus mecanismos de ação já esclarecidos até o momento, reportam o fato da redução da demanda metabólica cerebral, embora não seja o único mecanismo de proteção da HT¹⁰.

O metabolismo cerebral reduz de 6 a 10% para cada 1°C na queda da temperatura. Quando a temperatura cai à 32°C, a taxa metabólica cerebral diminui para aproximadamente 50% do normal e o consumo de O₂ e a produção de CO₂ acompanham proporcionalmente essa queda¹³.

A falta de oxigenação é responsável por modificações funcionais da bomba de sódio e potássio e disfunção mitocondrial, alterações elétricas de membranas, liberação de glutamato, e altos níveis de lactato, que levam ao edema citotóxico resultando em desenvolvimento de hipertensão intracraniana. A hipotermia é capaz de diminuir a permeabilidade vascular, reduzindo o edema cerebral¹⁴.

O dano oxidativo gerado por radicais livres à célula pode ser diminuído

sob condições de hipotermia. Em conjunto ao dano oxidativo há também um desequilíbrio na liberação dos mediadores pró- inflamatórios, os quais também são minimizados quando as temperaturas são diminuídas¹⁵.

Outro mecanismo envolvido na neuroproteção por meio da hipotermia parece ser a estimulação de efeitos anticoagulantes. A ativação da coagulação, forma fibrina e bloqueia a microcirculação, portanto, possui importante função no desenvolvimento da injúria de isquemia-perfusão. A HT interfere ainda na liberação de vasoconstritores e agregantes plaquetários, como por exemplo a endotelina e tromboxano A₂¹⁶.

Mais um dos efeitos benéficos da hipotermia no caso de falta de suprimento de oxigênio no cérebro é a extinção da atividade epiléptica, haja visto que as crises convulsivas ou não, geram aumento do consumo de oxigênio pelo cérebro¹⁵.

O tratamento e a recuperação neurológica da PCR utilizando-se a HT é recomendado pelo *Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)*, além de fazer parte do protocolo das

diretrizes do *Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS)* de 2005 para pacientes adultos que sofreram PCR por fibrilação ventricular, similar à realizada pelo ILCOR¹⁷.

O uso da HT deve ser considerada em todos os pacientes nos quais haja indicação para tratamento ativo, independentemente do ritmo cardíaco da PCR sempre que não houver contra-indicação⁹.

DISCUSSÃO

Para Pinto o uso moderno da HT tem como marco o estudo feito na Inglaterra em 2002, que trouxe novamente o tema da hipotermia convencendo o ILCOR- International Liaison Committee on Resuscitation (composto por diversas organizações dentre, outros, a AHA American Heart Association e o ERC-European Resuscitation Council) a produzir recomendações formais para o uso da hipotermia terapêutica como uma modalidade de tratamento para pacientes comatosos após parada cardíaca fora do hospital¹⁴.

Ravetti e colaboradores citam estudos realizados na Austrália e Europa,

onde se observou benefício na indução de hipotermia durante 12 a 24 horas, em pacientes que permaneceram em coma após retorno a circulação espontânea. Nestes estudos, publicados em 2002, foi comparada a indução de hipotermia com normotermia pós-PCR¹⁸.

Seus efeitos neuroprotetores têm sido demonstrados em situações de isquemia, sendo eficaz em reduzir o dano isquêmico cerebral por diferentes insultos neurológicos, como no traumatismo craniano, nos acidentes vasculares cerebrais, na hemorragia subaracnóide e na anóxia induzida pela parada cardíaca. Apesar de ser um procedimento associado com redução de mortalidade nesses pacientes, a hipotermia ainda é um tratamento subutilizado no manejo da síndrome pós-ressuscitação¹⁰.

Em Belo Horizonte-MG entre os anos 2007-2008 Ravetti e colaboradores¹⁸ submeteram 26 pacientes pós-PCR a HT, o tempo de hipotermia foi em média 22,0 ± 6,0 horas. Nove pacientes tiveram alta do UTI e, destes, cinco tiveram alta hospitalar, dois foram transferidos a outras instituições e dois permanecem internados no apartamento. Catorze pacientes evoluíram a óbito na UTI,

representando uma mortalidade de 54% intra UTI, e três pacientes tiveram o mesmo desfecho durante internação, representando uma mortalidade intra-hospitalar de 66%¹⁸. Número considerável, tendo em vista que apenas 7 e 10% dos pacientes que são inicialmente ressuscitados após PCR extra-hospitalar de causa cardíaca sobrevivem e recebem alta hospitalar com bom resultado neurológico e 18% após PCR intra-hospitalar, sem uso da HT.

Quando comparado aos dados de outros estudos na série de casos de Ravetti e colaboradores¹⁸ a mortalidade intra-hospitalar observada foi de 66%, coincidindo com dados relatados na Inglaterra por Nolan e colaboradores¹⁷. No Canadá, em trabalho realizado por Keenan e colaboradores¹⁹, também em UTIs, observou-se mortalidade de 66,5%.

Rech e Vieira¹⁰ também citam o marco na HT depois da publicação em 2002 de dois estudos que consolidaram o uso da HT, ao randomizarem pacientes comatosos sobreviventes pós-PCR fora do hospital, mantidos num período de hipotermia leve (entre 32°C e 34° C) durante 12 a 24 horas. Estes tiveram menor mortalidade e maior taxa de

desfechos neurológicos favoráveis quando comparados aos pacientes normotérmicos.

Araújo e colaboradores¹¹ em suas considerações finais em trabalho publicado em 2005 também chegaram ao ponto comum semelhante aos autores já descritos acima. Com a finalidade de proteger o cérebro dos insultos isquêmicos, o resfriamento cerebral é a conduta terapêutica promissora em reduzir danos cerebrais.

Além de toda a evidência disponível em termos de melhora dos desfechos clínicos finais de paciente tratados com a HT, um estudo, de Merchant e colaboradores²⁰, foi conduzido para se avaliar especificamente o fator econômico, ou seja, o custo benefício de se implementar a HT nos EUA. Concluiu-se que a HT melhora os desfechos finais com um custo-benefício comparável a muitas outras intervenções de cuidados em saúde economicamente aceitáveis nos Estados Unidos. De fato a hipotermia evita ou atenua muitas das alterações fisiológicas presentes na síndrome pós-PCR, relativas à lesão cerebral isquêmica¹⁴.

Estudos randomizados tem demonstrado o valor da hipotermia na melhora do desfecho pós-ressuscitação²¹. A hipotermia terapêutica e o controle das variáveis fisiológicas, com otimização da perfusão cerebral, podem melhorar o seu prognóstico⁹.

CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares estão entre as maiores causas de PCR, as taxas de mortalidade permanecem elevadas, quando não é fatal, os danos causados aos sobreviventes podem ser drásticos, mesmo quando tratados de forma adequada.

Ficou evidente nesta revisão que os cuidados pós-PCR pela hipotermia terapêutica podem reduzir a mortalidade precoce, danos neurológicos, a instabilidade hemodinâmica e disfunção orgânica múltipla.

Apesar disso, sua implementação tem sido lenta em várias partes do mundo, realidade esta que deve ser mudada devido ao seu grande potencial terapêutico.

A HT representa hoje mais um instrumento no tratamento de pacientes pós PCR, objetivando sempre evitar

maiores danos neurológicos. Ainda que tenha demonstrado resultados satisfatórios e animadores, a realidade constatada é que esse tratamento ainda não está incluso nos procedimentos da maioria dos hospitais brasileiros.

Os resultados obtidos por HT na última década, indicam um melhor prognóstico as vítimas, porém ainda carece ser mais estudado e divulgado no meio médico.

REFERENCIAIS

1. Zanini J, Nascimento ERP, Barra DCC. Parada e Reanimação Cardiorrespiratória: Conhecimentos da Equipe de Enfermagem em Unidade de Terapia Intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva Vol. 18 Nº 2, Abril – Junho, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-
2. Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia (Brasil). V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2006.
3. Varon J; MD, FCCP, Pilar Acosta MD. Therapeutic Hypothermia: Past, Present, and Future. Chest. May 2008, Vol 133, No. 5 2008;133(5):1267-1274. doi:10.1378/chest.07-2190
4. Brasil, Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade geral; 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtudef.def>. Acesso em 11 de outubro de 2013.
5. Bueno CS, Moreira, AC, Oliveira, KR. Preço dos medicamentos utilizados nas doenças cardiovasculares no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2012;31(1):62–7. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v31n1/09.pdf>. Acesso em 30 de setembro de 2013.
6. Braz JRC. Fisiologia da termorregulação normal. Revista Neurociências V13 N3 (supl-versão eletrônica) – jul/set, 2005. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%20SUPLEMENTO/Pages%20from%20RN%2013%20SUPLEMENTO-2.pdf> . Acesso em 8 de outubro de 2013.
7. Feitosa-Filho GS, Sena JP, Guimarães HP, Lopes RD. Hipotermia terapêutica pós-reanimação cardiorrespiratória:

- evidências e aspectos práticos Rev Bras Ter Intensiva. 2009; 21(1):65-71
8. Raman R. Hypothermia for brain protection and resuscitation. Cur Opin Anaesthesiol, 19:487-491, 2006.
 9. Pereira JCRG. Abordagem do Paciente Reanimado, Pos-Parada Cardiorrespiratória. Revista Brasileira de Terapia Intensiva Vol. 20 No 2, Abril/Junho, 2008 pp. 190-196.
 10. Rech TH, VIEIRA SRR. Rios. Hipotermia terapêutica em pacientes pós-parada cardiorrespiratória: mecanismos de ação e desenvolvimento de protocolo assistencial. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo, v. 22, n. 2, June 2010. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000200015&lng=en&nrm=iso. access on 13 Oct. 2013.
 11. Araujo AS et al. A hipotermia como estratégia protetora de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos com asfixia perinatal. Rev. bras. crescimento desenvolv. hum. [online]. 2008, vol.18, n.3, pp. 346-357. ISSN 0104-1282. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822008000300013. Acesso em 30 de setembro de 2013.
 12. Gomes AMCG; Timerman A, Souza CAM, Mendes CMC, Povoas-Filho HP, Oliveira AM, Souza JAA. Fatores prognósticos de sobrevivência pós-reanimação cardiorrespiratória cerebral em hospital geral. Arq Bras Cardiol. 2005;85(4):262-71. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-
 13. Polderman K H. Hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest: state of the art. European Journal of Anaesthesiology, vol. 25 / Supplement S42 / February 2008, pp 23-30. Disponível em: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?jsessionid=CF5AC6158F7C918079028D308A30838.journals?fromPage=online&aid=1740488>. Acesso em 30 de setembro de 2013.
 14. Pinto SNST. Hipotermia Terapêutica na Paragem Cárdio-Respiratória. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar | Porto 2012.
 15. 15. Henriques-Filho GT; Barbosa O. Tratamento da hipertensão intracraniana. Rev Port Med Int 2011; 18(3) pp. 39-47. Disponível em: http://www.spci.pt/Revista/RPMI_V_18_03.pdf. Acesso em 18 de outubro de 2013.

- 16.** Abreu A; Gonçalves JP. Hipotermia no doente pós-Paragem Cardio-Respiratória - ponto de vista do especialista. Rev Port Med Int 2011; 18(3) pp 67-75. Disponível em: http://www.spci.pt/Revista/RPMI_V_18_03.pdf . Acesso em 30 de setembro de 2013.
- 17.** Nolan JP; Morley PT; Vanden-Hoek TL; HickeyRW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation. 2003;108(1):118-21. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/108/1/118.full>. Acesso em 15 de outubro de 2013.
- 18.** Ravetti CG; Silva TO; Moura AD; Carvalho FB. Hipotermia terapêutica pós parada cardiorespiratória intra e extrahospitalar. Rev Bras Ter Intensiva. 2009; 21(4):369-375.
- 19.** Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H. Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. Crit Care Med. 2007;35(3):836-41.
- 20.** Merchant RM; Becker LB; Abella BS; Asch DA; Groeneveld PW. Cost-Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2:421-428, 2009. Disponível em: <http://www.emergencymedicine.utoronto.ca/Assets/EmergeMed+Digital+Assets/Prehospital+Research/SPARC+Resources/Articles+of+Interest/Merchant+Hypothermia+Use+CCM+July+2006.pdf>. Acesso em 30 de setembro de 2013.
- 21.** Kern KB; Timerman S ;Gonzales MM; Ramires JA. Abordagem Otimizada na Ressuscitação Cardiocerebral. Arq Bras Cardiol 2011;96(4):e77-e80. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/8400> . Acesso em 18 de outubro de 2013

Sources of funding: No
Conflict of interest: No
Date of first submission: 2014-01-16
Last received: 2014-11-12
Accepted: 2015-01-12
Publishing: 2015-05-29