

---

# Alterações morfológicas no hemograma nas síndromes mielodisplásicas: sua relação com os tipos OMS e as alterações encontradas na imunofenotipagem

*Morphological changes in the blood smear in myelodysplastic syndromes: its relation with the types WHO and immunophenotypic changes*

Ana Paula Racanelli<sup>1,2</sup>, Monica Almeida Falconi<sup>2</sup>, Sueillen Carvalho Reis Alves<sup>2</sup>, Irene Lorand-Metze<sup>2</sup>, Maristela Ruberti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Biomedicina da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil; <sup>2</sup>Centro de Hematologia e Hemoterapia, Hemocentro da Unicamp, Campinas-SP, Brasil.

---

## Resumo

**Objetivo** – Analisar as alterações morfológicas nas células do sangue periférico de pacientes com SMD e relacionar as alterações encontradas com os tipos de SMD descritos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com os índices prognósticos e com as alterações fenotípicas. **Métodos** – Foram analisadas lâminas de hemograma de pacientes com SMD, a fim de observar o número de alterações na morfologia dos leucócitos e das hemácias, seus respectivos hemogramas e os dados da imunofenotipagem da medula óssea. **Resultados** – A alteração de neutrófilo mais frequente foi a hipogranulação, presente em todos os tipos. A presença de mieloblastos circulantes foi mais frequente nas Anemias Refratárias com Excesso de Blastos. Em relação aos grupos OMS, a maioria dos casos foi de Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem. Nos piores índices prognósticos a hemoglobina apresentou-se baixa. Quanto maior o número de alterações fenotípicas, menor foi o total de leucócitos, de segmentados e de hemoglobina encontrados. **Conclusão** – Nenhuma alteração morfológica de hemácia e de neutrófilo teve relação com a classificação, com os índices prognósticos e com os dados da citometria.

**Descritores:** Imunofenotipagem; Neutrófilos; Síndromes mielodisplásicas

## Abstract

**Objective** – To analyze the peripheral blood morphological changes, in cases with MDS, and to relate with the types of MDS described by World Health Organization (WHO), with the prognostic value and with the immunophenotype changes. **Methods** – Were analyzed peripheral blood smear to observe the number of changes in the morphology of leukocytes and erythrocytes, their blood counts and their bone marrow immunophenotyping. **Results** – The most frequent Neutrophil change was the hypogranulation, present in all kinds. The presence of circulating myeloblasts was more frequent in Refractory Anemias with Excess Blasts. Regarding WHO groups, the most cases was Refractory cytopenia with multilineage dysplasia. In the worst prognostics, the hemoglobin was low. It was observed that the greater the number of phenotypic changes, lower the total leukocytes, the hemoglobin and the neutrophil. **Conclusion** – No morphological alteration of red cell and neutrophil was related to the classification, with prognostic and cytometric data.

**Descriptors:** Immunophenotyping; Neutrophil; Myelodysplastic syndromes

---

## Introdução

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) compreende um grupo heterogêneo de doenças clonais originadas nas células-tronco hematopoéticas<sup>1</sup>. É caracterizada por citopenias periféricas causadas pela hematopoese ineficaz e displasia em uma ou mais linhagens celulares, devido à diferenciação anormal dos progenitores mieloides na medula óssea. Possui risco aumentado de evoluir para leucemia mieloide aguda<sup>2,3</sup>.

A SMD pode ser primária, também chamada de ‘de novo’, quando surge sem uma etiologia definida ou secundária, quando surge após a exposição a quimioterápicos, radioterapia ou transplante autólogo. A SMD primária acomete principalmente indivíduos com mais de 60 anos<sup>1</sup>.

O diagnóstico da Síndrome Mielodisplásica (SMD) é determinado através de parâmetros clínicos, de dados do hemograma, da citologia da medula óssea e do cariótipo<sup>2</sup>. O sangue periférico geralmente apresenta citopenia(s), que podem ser isoladas ou em as-

sociação. Podem apresentar alterações na série vermelha, como anemia, macrocitose, poiquilocitose, anisocitose e hipocromia; na série branca pode-se encontrar leucopenia, hipogranulação, hipossegmentação em que os neutrófilos se apresentam com dois lobos (Pseudo-Pelger-Huet) e com apenas um lobo (Pelger-Huet); na série plaquetária pode haver megaplaquetas, plaquetopenia e em apenas em alguns casos (síndrome 5q-) plaquetose. Pode haver blastos em até 20% do total de leucócitos, lembrando que em um sangue normal não há presença blastos. Também podem ser encontrados eritroblastos<sup>4,5</sup>. Na citologia da medula óssea, observa-se displasia em mais de 10% das células de uma ou mais linhagens e aumento de blastos, que pode chegar a 19%, acima de 20% ocorre a transformação em Leucemia Aguda, segundo a OMS<sup>6,7</sup>. A medula óssea é normalmente hiper celular ou normocelular, sendo assim a medula está cheia de células, porém, as células sofrem apoptose antes de

**Tabela 1. Classificação da Organização Mundial da Saúde OMS**

Tipo	Sangue periférico	Medula óssea
Anemia Refratária (AR)	Anemia Blastos < 1% ou ausência	Blastos <5%
Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA)	Anemia Ausência de blasto	Blastos <5% Sideroblastos em Anel ≥15%
Citopenia Refratária com displasia de Multilinhagem (CRDM)	Bi ou Pancitopenia Blastos <1%	Displasia em mais de duas linhagens Blastos <5% 15% Sideroblastos em anel
Anemia Refratária com Excesso de Blastos-1 (AREB-1)	Citopenia(s) Blasto <5%	Displasia uni ou multilinhagem Blastos 5-9%
Anemia Refratária com Excesso de Blastos-2 (AREB-2)	Citopenia(s) Blasto 5-19%	Displasia uni ou multilinhagem Blastos 10-19%
Síndrome Mielodisplásica Inclassificável	Citopenias Blastos ≤1%	Blastos <5% (citogenética anormal)
Síndrome Mielodisplásica associada com Del (5q) isolada	Anemia Plaquetas normais ou elevadas Blastos <1% ou ausentes	Blastos <5% Megacariócitos hipolobulados Del (5q) isolada

Fonte: Bortolheiro, TC, 200611

**Tabela 2. Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS): Variáveis de prognósticos**

Pontos	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos na MO (%)	<5%	5-10%	–	11-20%	21-30%
Cariótipo	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias	0-1	2-3			

Fonte: NIMER, S.D., 200815

**Tabela 3. Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS): Classificação de grupos de risco**

Grupo de risco	Pontos (IPSS)	Sobrevida (anos)	Tempo de Progressão para LMA (anos)
Baixo	0	5,7	9,4
Intermediário-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Intermediário-2	1,5-2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

Fonte: NIMER, S.D., 200815

atingir a corrente sanguínea, o que explica as citopenias periféricas. A análise do cariótipo avalia numericamente e morfológicamente os cromossomos, observam-se monossomias e deleções, determina a alteração clonal de 30% a 80% dos casos<sup>3</sup>.

A imunofenotipagem é usada como diagnóstico diferencial entre citopenias não clonais (reacionais) e SMD<sup>8</sup>. Também é um critério adicional em casos de SMD, por auxiliar no diagnóstico e prognóstico da doença observando as anormalidades fenotípicas relacionadas à linhagem e maturação das diversas séries hematopoéticas, principalmente de pacientes com cariótipo normal, baixa contagem de blastos e ausência de displasia acentuada<sup>9-10</sup>.

A primeira classificação foi proposta pelo grupo Franco-Americano-Britânico (FAB). Hoje se utiliza a classificação da OMS que associa a citogenética às alterações morfológicas medulares, à porcentagem de blastos no sangue periférico e na medula óssea. A diminuição do número de blastos para se considerar uma LMA, passou de 30% (FAB) para 20% (OMS), conforme apresentado na Tabela 1<sup>5,11</sup>.

As classificações e os sistemas prognósticos visam definir melhor as síndromes mielodisplásicas quanto à sobrevida global, risco de transformação leucêmica e critérios para iniciar diversos tipos de tratamento. Os principais fatores prognósticos estudados são: idade, mielodisplasia primária ou secundária, número de blastos medulares, número de citopenias periféricas, número de linhagens hematopoéticas displásicas, imunofenotipagem, expressão gênica molecular, citogenética, dependência e carga transfusional<sup>12</sup>.

O Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS), é o principal sistema prognóstico, foi desenvolvido por Greenberg, em 1997<sup>13</sup>. Classifica o paciente em baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco, de acordo com as citopenias, com o risco citogenético e com a quantidade de blastos na medula óssea como são mostrados nas Tabelas 2 e 3<sup>14</sup>.

Posteriormente, em 2005 a OMS propôs o WPSS, que considera a dependência transfusional como um fator prognóstico negativo, o que foi recentemente substituído pela taxa de hemoglobina no hemograma.

**Tabela 5. Casos divididos por grupo segundo os tipos FAB, OMS e os respectivos índices prognósticos IPSS e WPSS.**

Tipos FAB	Tipos OMS	IPSS*	WPSS	Risco Citogenético
AR: 25	AR: 4	Baixo: 18	Muito Baixo: 3	Muito Baixo: 3
ARSA: 7	CRDM: 28	Intermediário 1: 15	Baixo: 15	Baixo: 33
AREB: 11	AREB 1: 5	Intermediário 2: 9	Intermediário: 14	Intermediário: 4
AREB-T: 2	AREB 2: 8	Alto: 1	Alto: 14	Alto: 0
LMMC: 1				Muito Alto: 3

\*3 casos não tiveram o IPSS definidos pela ausência do cariótipo. IPSS: Sistema Internacional de Escore Prognóstico; WPSS: Classificação proposta pela OMS baseada no Sistema de Escore Prognóstico.

**Tabela 6. Alterações no sangue periférico encontradas em cada grupo (total e porcentagem)**

Alterações	AR (n=4)	CRDM (n=28)	AREB 1 e 2 (n=13)
Hipogranulação	2 (50%)	16 (57,1%)	5 (38,5%)
Hiposegmentação	0 (0%)	6 (21,4%)	3 (23,1%)
Hipersegmentação	1 (25%)	2 (7,1%)	2 (15,4%)
Macrocitose	2 (50%)	22 (78,6%)	11 (84,6%)
Microcitose	3 (75%)	24 (85,7%)	10 (76,9%)
Anisocitose	3 (75%)	24 (85,7%)	12 (92,3%)
Poiquilocitose	2 (50%)	12 (42,9%)	6 (46,2%)
Policromatofilia	1 (25%)	7 (25%)	3 (23,1%)
Hipocromia	0 (0%)	18 (64,3%)	7 (53,8%)
Megaplaquetas	1 (25%)	6 (21,4%)	1 (7,7%)
Mieloblastos	0 (0%)	3 (10,7%)	4 (30,8%)
Eritroblastos	1 (25%)	2 (7,1%)	2 (15,4%)
Nº total de alterações de segmentados (mediana)	0,5 (0 – 2)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)
Nº total de alterações de hemácias (mediana)	3 (0 – 5)	4 (0 – 6)	3 (2 – 6)

AR: Anemia Refratária; CRDM: Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem; AREB: Anemia Refratária com Excesso de Blastos.

O Grupo de Risco Citogenético pela nova classificação distribui os grupos segundo o cariótipo, determinando a sobrevida global e o risco de transformação leucêmica. Classifica em: Muito baixo, baixo (onde está incluído o cariótipo normal), intermediário, alto e muito alto (mais que 3 anormalidades)<sup>16</sup>.

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo analisar a morfologia das células do sangue periférico de pacientes com síndrome mielodisplásica e relacionar as alterações encontradas com os tipos descritos pelos parâmetros da OMS, com o Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS) e com as alterações fenotípicas obtidas por citometria de fluxo.

## Métodos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hemocentro da UNICAMP (Protocolo nº 800/2009), trata-se de um estudo retrospectivo. Foram utilizadas lâminas de sangue periférico (coradas por Leishman) de pacientes com diagnóstico de SMD atendidos pelo Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp (Hemocentro), confeccionadas no período de 2006 a 2011. Os 45 pacientes estudados foram divididos em 3 grupos de acordo com os tipos classificados pela OMS. No grupo das Anemias Refratárias com Excesso de Blastos estão contidas as AREBs 1 e 2.

Utilizando um microscópio óptico, foram realizadas a contagem diferencial dos leucócitos, a análise da série vermelha e a verificação da presença de blastos

e eritroblastos, segundo os critérios estabelecidos por Ligia Niero<sup>4</sup>. As alterações morfológicas das hemácias observadas foram hipocromia, macrocitose, microcitose, poiquilocitose e anisocitose, nos neutrófilos hiposegmentação, hipersegmentação e hipogranulação, nas plaquetas a presença de megaplaquetas, verificando apenas a presença e o total de alterações presentes. Foram analisados os resultados dos hemogramas realizados em analisadores hematológicos (CELL DIN modelos: RUBI, 1700 e SAFIRA; e ADVIA 120) pelo Laboratório de Rotinas Hematológicas do Hemocentro (UNICAMP) das respectivas lâminas, desta forma foram obtidos o total de leucócitos, plaquetas e de hemoglobina.

Foram examinados os resultados de Imunofenotipagem para SMD realizados pelo citômetro FACScalibur (BD-Bioscience, Becton and Dickinson Company, Franklin Lakes, NJ, USA), utilizando medula óssea da mesma data ou próxima ao do hemograma, pelo Laboratório de Citometria de Fluxo do Hemocentro (UNICAMP). Os anticorpos específicos usados foram: CD34, CD45, CD64, CD14, CD16, CD11b, CD13, CD 117, CD10, CD19, CD15, CD7, CD 56, CD33 e HLA-DR; os fluorocromos utilizados foram: FITC, PE, PERCP e APC. Através destes resultados foram obtidas as informações necessárias para a comparação entre as alterações fenotípicas das células medulares e as alterações morfológicas das células periféricas observadas na microscopia.

Os resultados foram analisados utilizando o software

Winstat através de estatística descritiva e do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

## Resultados

Foram analisados 45 casos de Síndrome Mielodisplásica com idade mediana de 65,5 anos (Tabela 4). Tiveram valores de hemoglobina  $<10\text{g/L}$  2/4 dos casos de Anemia Refratária (AR), 18/28 de Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem (CRDM), e 7/13 de Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB). Neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/\text{L}$  foram achados em 1/4 de AR, em 9/28 de CRDM e em 5/13 de AREB.

Em relação aos dados prognósticos avaliados na imunofenotipagem, o número total de células CD34+ e suas frações apresentaram-se aumentados em 2/4 dos casos de AR, em 12/28 casos de CRDM e em todos os casos de AREB.

O número de alterações fenotípicas teve uma correlação inversa com o total de leucócitos no sangue periférico ( $p=0,01$ ), com a hemoglobina ( $p=0,002$ ) e com a porcentagem de neutrófilos ( $p=0,03$ ).

Em relação aos grupos OMS, a maioria dos casos foi de CRDM (Tabela 5). O cariótipo foi normal em 72% dos casos, tendo a maioria apresentado um IPSS de risco baixo ou intermediário I e risco baixo pela nova classificação citogenética revista.

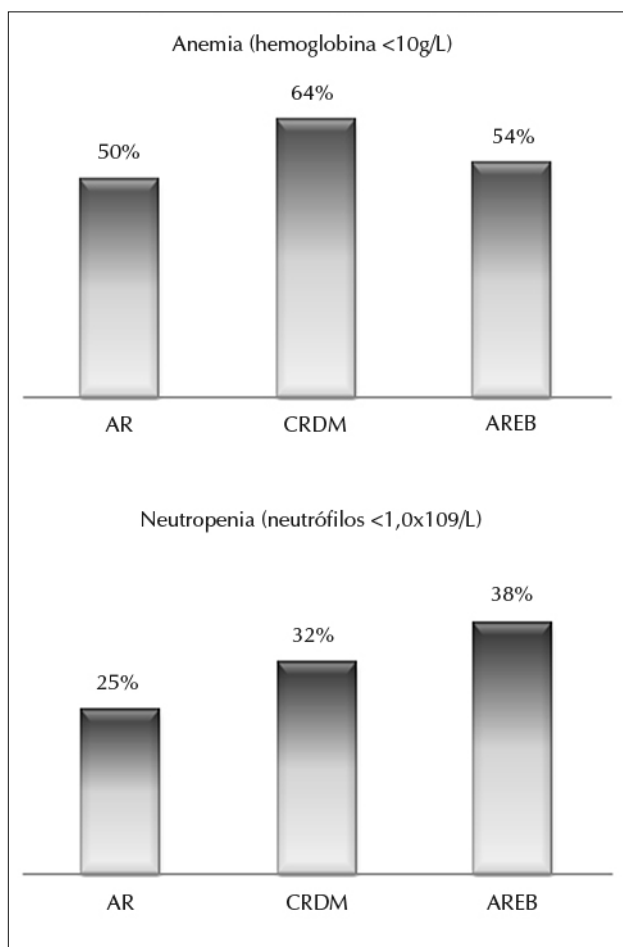


Gráfico 1. Anemia e neutropenia presentes em cada grupo (%). Aumento 1000x

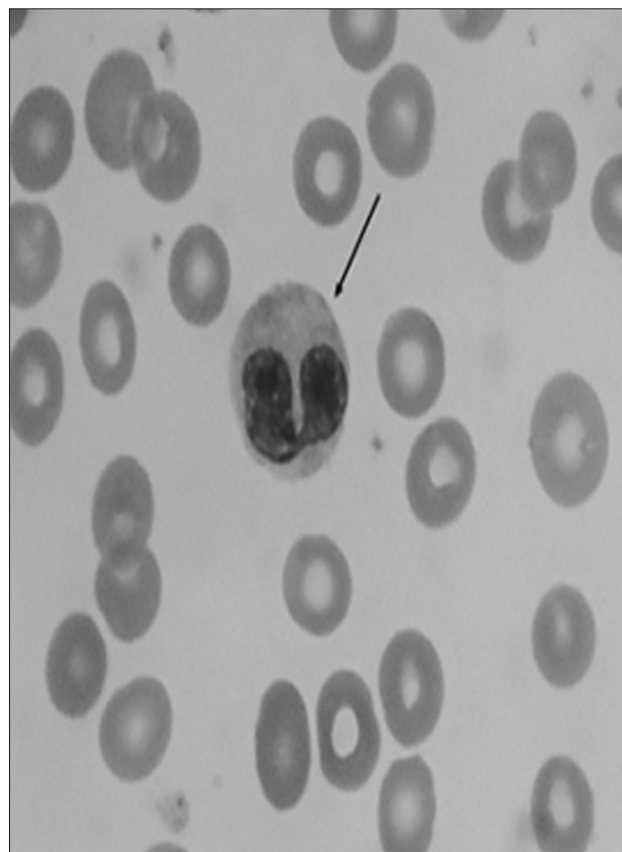


Figura 1. Neutrófilo hiposegmentado (Pseudo Pelger Huett). Aumento 1000x

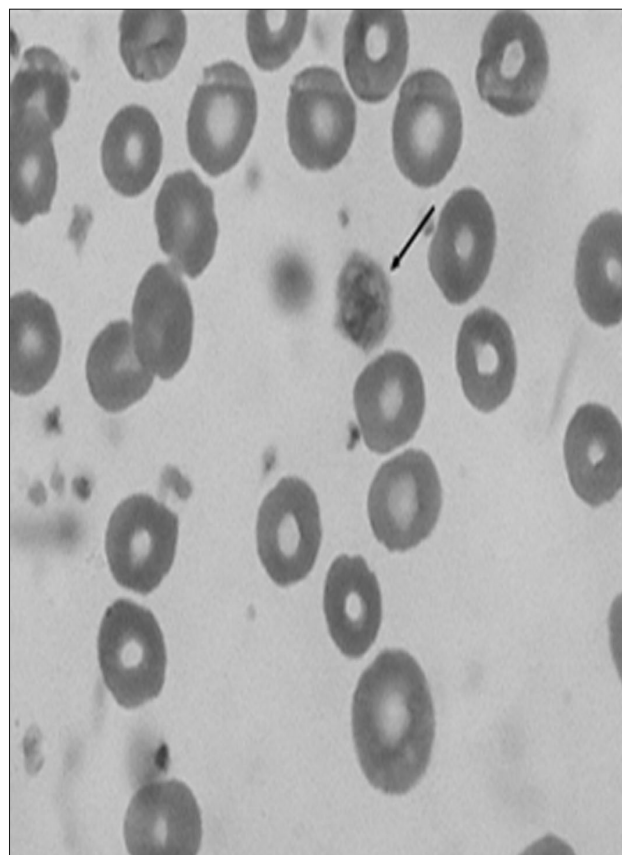


Figura 2. Megaplaqueta. Aumento 1000x

A taxa de hemoglobina apresentou correlação inversa com os três índices prognósticos, IPSS, WPSS e Risco Citogenético, já os leucócitos tiveram correlação inversa apenas com o IPSS e o WPSS. A porcentagem de segmentados teve correlação inversa com o IPSS ( $p=0,003$ ), com o Risco Citogenético ( $p=0,01$ ) e com os tipos OMS ( $p=0,04$ ).

As AREBs apresentaram maior número de alterações morfológicas nas hemácias, com no mínimo 2 alterações em cada lâmina e também maior número de blastos circulantes.

Os casos com anemia não apresentaram relação com o total de alterações de hemácias, assim como os casos com neutropenia não tiveram relação com o número total de alterações de segmentados. O Gráfico 1 representa a porcentagem de anemia e de neutropenia presente em cada grupo.

A alteração de neutrófilo mais frequente nas lâminas foi a hipogranulação, presente em 51,1% dos casos (Figura 1). Nas hemácias a anisocitose foi presente em 86,7% dos casos. As megaplaquetas encontraram-se presentes em 17,8% dos casos (Figura 2).

## Discussão

As Síndromes Mielodisplásicas apresentam citopenias periféricas em conjunto com alterações nas hemácias incluindo macrocitose, poiquilocitose, anisocitose e hipocromia<sup>4</sup>. Os neutrófilos apresentam ausência ou diminuição dos grânulos citoplasmáticos, hiposegmentação nuclear e às vezes hipersegmentação. Pode haver a presença de mieloblastos circulantes, também de eritroblastos<sup>17</sup>.

No nosso estudo constatamos anemia em 58,7% dos casos, plaquetopenia em 60,9% e neutropenia em 28,3% dos casos. De modo geral, todos os subtipos apresentaram alterações morfológicas nas hemácias, nos neutrófilo e nas plaquetas (plaquetopenia e megaplaquetas). Porém, as AREBs apresentaram maior número de alterações morfológicas nas hemácias, assim como de blastos circulantes. Não encontramos associação entre o tipo de alterações das hemácias e os tipos OMS ou os índices prognósticos.

É importante ressaltar que a intensidade referente a cada tipo de alteração comumente classificada como do tipo leve, moderada e acentuada, não foi avaliada no presente estudo. O trabalho apresenta o total das alterações na morfologia das hemácias e dos granulócitos, tendo sido realizadas análises qualitativas.

Tomados em conjunto os resultados mostram que quanto maior o número de alterações fenotípicas, menor será o total de leucócitos, de hemoglobina e de neutrófilos. Observamos ainda que quanto mais baixa a hemoglobina, maior a categoria de risco nos índices prognósticos IPSS, WPSS e o Risco Citogenético. O cariótipo normal apresenta um índice prognóstico baixo pela classificação citogenética revista<sup>16</sup>, 72% dos casos estudados apresentaram cariótipo normal.

A mielodisplasia acomete principalmente indivíduos

com idade superior a 60 anos<sup>18</sup>, em geral os indivíduos do sexo masculino<sup>19</sup>. No presente estudo a idade mediana foi 65,5 anos e homens na maioria dos casos, comprovando os dados da literatura.

## Conclusão

A análise comparativa entre imunofenotipagem e análise morfológica, visou melhorar o diagnóstico das SMDs através da observação da morfologia do sangue periférico e da imunofenotipagem, com o intuito de diagnosticar a doença através de alterações na morfologia das células sanguíneas. Neste estudo foi possível observar que quanto maior o número de alterações fenotípicas, piores foram os índices prognósticos. Os casos com anemia não tiveram relação com o número total de alterações de hemácias, assim como os casos com neutropenia não tiveram relação com o número total de alterações de segmentados. As AREBs tiveram maior presença de mieloblastos circulantes e maior número de alterações morfológicas nas hemácias. Foram encontrados em todos os grupos analisados hiposegmentação e hipogranulação que são característicos das Síndromes Mielodisplásicas.

Este estudo evidenciou que são poucas as correlações entre as alterações morfológicas no sangue periférico com as alterações fenotípicas da medula óssea. Porém, o encontro de alterações morfológicas nas hemácias e granulócitos, levam a suspeitar do diagnóstico de SMD através da análise morfológica das células.

## Referências

1. Moraes AC, Licínio MA, Pagnussat L, Del Moral JAG, Santos-Silva MC. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(6):463-70.
2. Valent P, Orazi A, Büsche G, Schmitt-Gräff A, George TI, Sotlar K, Streubel B, Beham-Schmid C, et al. Standards and impact of hematopathology in myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res.* 2007;31:727-39.
3. Chauffaille MLLF. Alterações moleculares em síndrome mielodisplásica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(3):188-93.
4. Niero-Melo L. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. *Rev Brás Hemoter.* 2006;28(3):167-73.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-302.
6. Amin HM, Yang Y, Shen Y, Estey EH, Giles FJ, Pierce SA, et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia* 2005;19:1567-72.
7. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzinger I, Müllauer L, Sperr WR, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res.* 2007;31:1461-68.
8. Reis-Alves SC. Avaliação multiparamétrica por citometria de fluxo de um painel racionalizado de quatro cores para o diagnóstico de síndromes mielodisplásicas. Campinas: Unicamp; 2009.

9. Gorczyca W. Flow cytometry in neoplastic hematology. 2ªed. United Kingdom: Informa Healthcare; 2010.
10. Porwit A. Role of flow cytometry in diagnostics of myelodysplastic syndromes-beyond the WHO 2008 classification. *Semin Diagn Pathol.* 2011;28(4):273-82.
11. Bortolheiro TC. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(3):194-7.
12. Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Bras Hemato Hemoter.* 2006;28(3):198-200.
13. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89:2079-88.
14. Vassalo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(4):267-72.
15. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood,* 2008;111:4841-51.
16. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, *et al.* "New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS Derived From an International Database Merge". *J Clin Oncol.* 2012;30(8):820-9
17. Maioli MCP, Souza MHFO. "Síndromes mielodisplásicas (SMD)". *Rev Hosp Univ Pedro Hernesto.* 2012;11(1):24-36.
18. Magalhães SMM. "Síndromes mielodisplásicas – diagnóstico de exclusão". *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(3):175-7.
19. Costa ASL, Anjos MEF, Beltrão ACS, Junior LCB. Diagnóstico das síndromes mielodisplásicas. *Rev Para Med.* 2009;23(2).

**Endereço para correspondência:**

Maristela Ruberti  
Curso de Biomedicina  
Universidade Paulista  
Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 – Swift  
Campinas-SP, CEP 13042-900  
Brasil

E-mail: maris.ruberti@gmail.com

Recebido em 16 de janeiro de 2013  
Aceito em 16 de outubro de 2013