

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E CIENTÍFICA DO MILHO ROXO (*ZEA MAYS L.*)

TECHNOLOGICAL AND SCIENTIFIC EXPLORATION OF PURPLE CORN (*ZEA MAYS L.*)

Rejane Teixeira do Nascimento¹

¹Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO – Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI–
Brasil

Universidade Federal do Piauí, Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Ininga, Teresina – PI,
Brasil, CEP: 4049-550

rejane.teixeira13@hotmail.com

Resumo

*O milho (*Zea mays L.*) é uma gramínea pertencente à família Poaceae. O milho roxo, uma variedade diferenciada de milho, é conhecido por apresentar alto conteúdo de antocianinas, grupo de pigmentos pertencentes à classe dos flavonoides. O objetivo dessa pesquisa foi realizar uma prospecção, baseada na busca de patentes e produção científica, a fim de avaliar toda a informação e apresentar uma visão geral de desenvolvimento tecnológico e científico e com isso perceber o estado da técnica, as áreas de interesse e aplicações do milho roxo. As buscas foram realizadas nas bases de patentes INPI, EPO, WIPO e USPTO e nas bases de periódicos Web of Science e Scopus. Apenas um pedido de patente foi encontrado na base do INPI. E de acordo com o CIP (Classificação Internacional de Patentes), a classe A23 foi a mais abrangente. Com o refinamento das buscas, observa-se que os termos medicina, câncer e aditivo alimentar são os que se destacam, o que demonstra que o milho roxo tem potencial para ser explorado. A maioria dos artigos publicados no Brasil são voltados para a Agricultura e tecnologia dos alimentos com exploração da atividade antioxidante, sendo que o baixo número de publicações (apesar do acréscimo de estudos na última década) relacionados ao milho roxo, pode ser devido ao fato de a variedade não ser bem difundida. De um modo geral, a prospecção mostra que o milho roxo tem potencial para ser explorado de forma bastante promissora.*

Palavras-chave: milho roxo; antocianinas; prospecção.

Abstract

*The Corn (*Zea mays L.*) is a grass belonging to the family Poaceae. The purple corn, a distinct corn variety, is known to have a high content of anthocyanin pigments group belonging to the class of flavonoids. The objective of this research was to conduct a survey, based on the search for patents and scientific production, in order to evaluate all the information and present an overview of*

technological and scientific development and with that to understand the state of the art, areas of interest and applications of purple corn. The searches were conducted in INPI patent databases, EPO, WIPO and USPTO and the periodic bases Web of Science and Scopus. Only one patent application was found on the INPI basis. And according to IPC (International Patent Classification), A23 class was the most comprehensive. With the refinement of the searches, it is observed that the terms medicine, cancer and food additive are the ones that stand out, which shows that the purple maize has potential to be explored. Most of the articles published in Brazil are focused on Agriculture and food technology with exploitation of the antioxidant activity, and the low number of publications (despite the increase of studies in the last decade) related to purple maize may be due to the fact that the variety is not widespread. Overall, prospecting shows that purple maize has the potential to be exploited in a very promising way.

Key-words: purple corn; anthocyanins; prospecting.

1. Introdução

O milho (*Zea mays* L.) é uma gramínea pertencente à família Poaceae que possui $2n=20$ cromossomos, meiose regular e a maioria dos genótipos apresenta boa formação de grãos de pólen (GRIFFITHS *et al.*, 2008). A composição química do milho confere aos seus derivados importantes funções nutricionais e tecnológicas, sendo a manipulação desta composição direcionada a tornar ainda mais efetivas estas propriedades, tanto do ponto de vista da saúde humana, como no aspecto de funcionalidade e do valor econômico (PAES, 2006). O Brasil é o terceiro maior produtor mundial de milho, com participação média de 6% na oferta mundial do produto; sua produção é superada pela dos Estados Unidos, primeiro produtor mundial, cuja participação é de quase 40% e pela da China, cuja produção equivale a 20% da oferta mundial do milho (DUETE *et al.*, 2009).

O milho roxo, uma variedade diferenciada de milho que cresce naturalmente na região Andina, particularmente no Peru e Chile, é consumido nessa região como uma bebida preparada por imersão do milho em água fervente (PEDRESCHI; CISNERO-ZEVALLOS, 2007), e ainda que produzido em baixa escala no Brasil, tem um alto potencial como alimento, podendo ser utilizado como matéria-prima para a produção de outros alimentos ou corantes alimentícios (STANQUEVIS, 2013). É conhecido por apresentar alto conteúdo de antocianinas (HULSHOF *et al.*, 2007; KUHLEN, 2011), que compreendem um grupo de pigmentos pertencentes à classe dos flavonóides, também responsáveis pela coloração de frutas, flores e folhas variando do vermelho ao violeta e azul (ESCRIBANO-BAILÓN *et al.*, 2004).

As antocianinas do milho roxo foram usadas pela civilização Inca na preparação de bebidas e na pigmentação de fibras têxteis. Ao longo da História, contudo, o foco de interesse sobre estes metabólitos foi direcionado aos seus efeitos sobre a saúde humana. Assim, dentre as diversas

classes de substâncias antioxidantes de ocorrência natural, os compostos fenólicos têm recebido muita atenção nos últimos anos, sobretudo por inibirem a peroxidação lipídica e a lipo-oxigenase *in vitro* (SOUSA *et al.*, 2007). De fato, estudos demonstraram o efeito inibitório do crescimento de tumores de cólon uterino devido antocianinas extraídas do milho roxo (GAMARRA *et al.*, 2009). Outros estudos mostraram ainda uma quantidade significativa de fenóis presentes nas antocianinas extraídas do milho roxo, que podem ser utilizados pela indústria farmacêutica (PEDRESCHI; CISNERO-ZEVALLOS, 2007).

De acordo com TEIXEIRA (2013), num cenário de constantes transformações econômicas, sociais, ambientais, institucionais e de rápida evolução do conhecimento, os estudos prospectivos são ferramentas analíticas que ajudam a diminuir as incertezas e os riscos em face do futuro. Nesse contexto, essa prospecção objetiva uma busca de anterioridade através do mapeamento de patentes e produção científica em nível nacional e internacional, a fim de avaliar toda a informação, apresentar uma visão geral de desenvolvimento tecnológico e científico e com isso perceber o estado da técnica, as áreas de interesse e as diversas aplicações do milho roxo.

2. Metodologia

A prospecção tecnológica foi realizada a partir do levantamento de pedidos de patentes e de artigos científicos publicados, em que o termo milho roxo estivesse citado. Foram utilizadas para a busca de pedidos de patentes depositadas as seguintes bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), *European Patent Convention* (EPO), *The United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO). A busca foi realizada com a inserção das palavras-chave no campo intitulado como título e/ou resumo, de modo que foi usado os termos Milho roxo, combinado com: *Zea mays*, anthocyanins, antioxidants, medicine, pharmacology, câncer e food additive. Ao final foi realizado um total de 07 combinações entre as palavras chave; para cada combinação foi usado o operador *and*. Os artigos foram selecionados na base de periódicos *Web of Science* e *Scopus* utilizando as mesmas palavras-chave já citadas.

3. Resultados e discussão

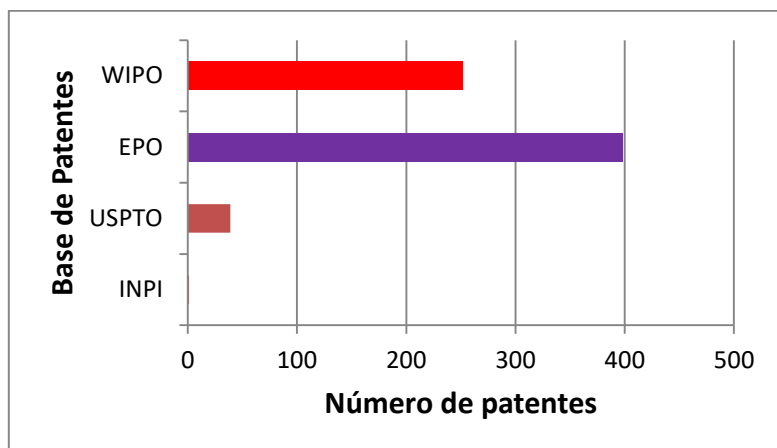
3.1. Prospecção Tecnológica

A Prospecção Tecnológica pode ser definida como “um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo” (MAYERHOFF, 2008).

Com a realização da busca pelas bases citadas, utilizando o termo mais abrangente “purple corn/milho roxo”, o maior número de pedidos de patentes foi encontrado na base EPO com 398

registros, seguido por 252 patentes na WIPO e 39 na USPTO. Apenas um pedido de patente foi encontrado na base do INPI (Figura 1), fato este considerado bastante insatisfatório, tendo em vista a elevada expressão de registros nas demais bases.

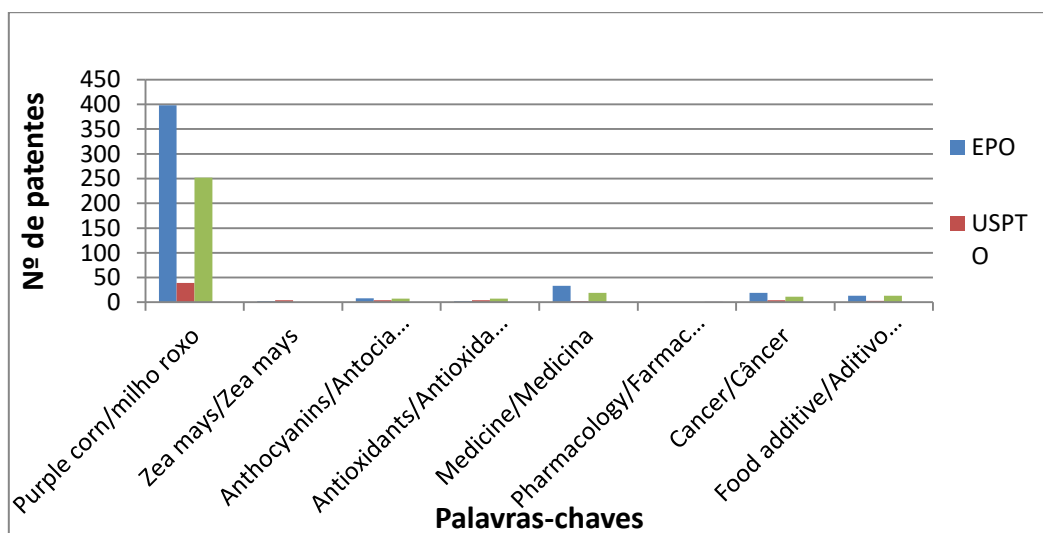
Figura 1. Número de registro de patentes selecionadas nas bases de dados pesquisadas. Sendo USPTO (United States Patent and Trademark Office), INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial), WIPO (World Intellectual Property Organization), EPO (European Patent Office).



Fonte: Autorial Própria (2015)

Após a averiguação das patentes com o termo principal isolado, realizou-se a associação dos termos “purple corn” e palavras-chaves, e as buscas foram realizadas nos bancos de patentes. A Figura 2 relaciona o termo principal correlacionado às palavras-chaves.

Figura 2- Relação entre o nº de patentes e as bases de dados de acordo com as palavras-chaves



Fonte: Autorial Própria (2015)

É possível compreender através da Figura 2 que ao refinarmos a busca, os termos medicine/medicina, cancer/câncer e food additive/aditivo alimentar, são os que se destacam, o que demonstra que o milho roxo tem potencial para ser explorado. Entretanto, o que observou-se

também foi que, embora tenha sido encontrado na base de dados EPO por exemplo, 19 patentes associadas ao termo cancer/câncer, apenas 3 relaciona-se diretamente ao milho roxo assim como, dentre as 13 relacionadas ao termo Food additive/aditivo alimentar, apenas duas estão ligadas diretamente ao termo em questão. Dados semelhantes podem ser observados nas demais bases. Isso nos leva a inferir que as bases de dados estão associando, na maioria das vezes, o termo “roxo” não apenas ao milho, mas também a outras frutas e verduras com essa coloração.

Tais patentes destacadas tiveram seus depósitos no intervalo de 1992 a 2014, demonstrando que está havendo interesse por parte dos pesquisadores, ainda que de forma discreta, em estudar o assunto e serem detentores de uma propriedade intelectual. A patente requerida por San-Ei Gen FFI Inc., que possui o título de “Câncer profilático ou agente terapêutico contendo o composto cianidina como ingrediente ativo”, do ano de 2002, descreve o grande potencial do milho roxo, pois apresenta em sua composição a cianidina, e é indicado para inibir a mutagenicidade de uma amina heterocíclica, que é um material carcinogênico; esse composto de acordo com a patente é obtido na forma de um pigmento a partir do extrato do milho roxo e é solúvel em água e suprime a ocorrência do cancro do cólon, representando avanço científico e tecnológico no tratamento do câncer.

Quanto à avaliação da distribuição de patentes de acordo com o CIP (Classificação Internacional de Patentes), os depósitos encontrados possuem mais de uma classificação, sendo que muito dos documentos encontrados, numa visão geral, estão classificados nas classes A61, relacionada a ciência médica, veterinária e higiene; classe C07, relacionado à Química orgânica; classe C09, que diz respeito a corantes; tintas; polidores; resinas naturais; adesivos; composições diversas; diversas aplicações de substâncias; e em maior ocorrência a classe A23, que abrange alimentos ou produtos alimentícios; seu beneficiamento, não abrangido por outras classes. A Tabela 1 revela código de classificação de algumas das patentes encontradas e especificações técnicas.

Tabela 1 – Código Internacional das Patentes encontradas

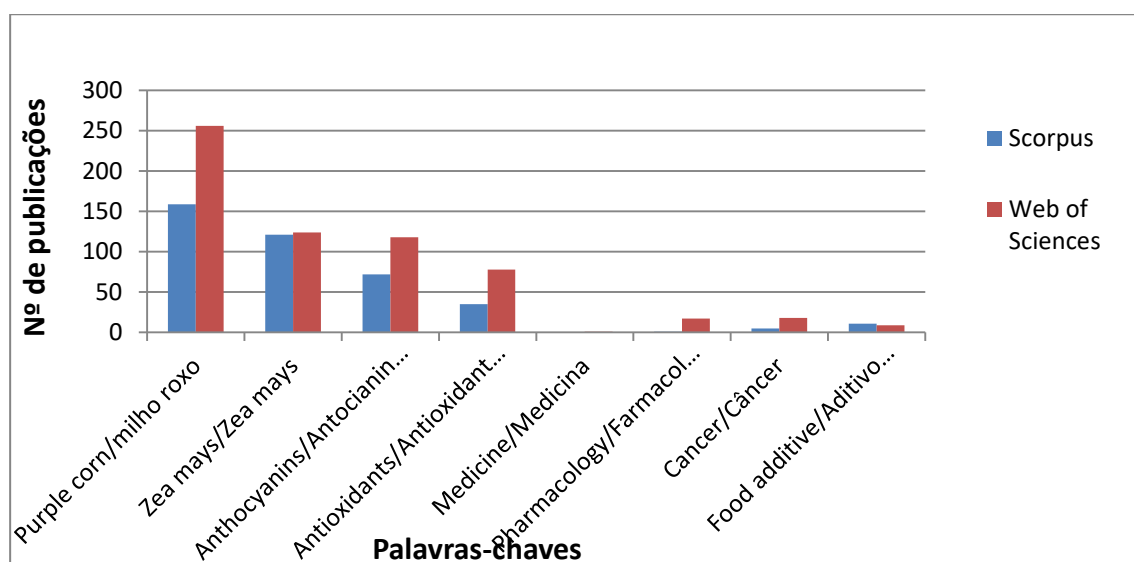
Código Internacional	Especificações Técnicas
A23G3/00	Doces, Confeitos, Bombons; Marzipan; Produtos revestidos ou recheados
A23G3/34	Doces, confeitos ou marzipan; Os processos para a sua preparação
A23G3/36	Caracterização por composição
A23L1/10	Contendo produtos derivados de cereais (tratamento ou cozimento de massas contendo farinhas A 21 D)
A23L1/29	Modificações nas qualidades nutritivas de alimentos; Produtos dietéticos (1/09 tem prioridade; substitutos dietéticos do sal 1/22; farinhas enriquecidas A 21 D 2/00; preparações à base de leite A 23 C 9/00)
A23L1/30	Contendo aditivos (1/308 tem prioridade) [
A23L1/212	Preparo de frutas ou legumes (de leguminosas 1/20; beneficiamento de frutas ou legumes colhidos a granel A 23 N)
A23L2/02	Contendo sucos de frutas ou legumes
A23L2/52	Acrescentando ingredientes (acrescentado conservantes 2/44)
A61K31/7042	Compostos tendo radicais sacarídeos e anéis heterocíclicos
A61K31/7048	Compostos tendo radicais sacarídeos e anéis heterocíclicos
A61K36/899	Poaceae ou gramíneas (Grass family), por exemplo, bambu, milho ou cana-de-açúcar
A61P1/00	Drogas para o tratamento de distúrbios do trato alimentar ou do sistema digestivo
A23P1/02	Aglomerado; Granulação; Formação de tabletes.
A61P35/00	Agentes antineoplásicos
C07D 311/62	Com átomos de oxigênio diretamente ligados na posição 3, por ex., antocianidinas
C07H17/065	Benzo [b] piranos
C12G3/02	Por fermentação direta
C09B61/00	Corantes de origem natural preparados a partir de fontes naturais

Adaptado de: Classificação de Patentes, disponível em www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/classificacao-de-patentes

3.2. Prospecção Científica

A pesquisa realizada nas bases de dados científicos nos permite avaliar as publicações encontradas, possibilitando dessa forma, a compreensão do estado da técnica, as áreas de interesse, propriedades e aplicações. A busca realizada nas bases de dados científicos *Scopus* e *Web of Science*, utilizando-se o termo “purple corn”, demonstra um grande número de publicações, 159 (SCOPUS) e 256 (WEB OF SCIENCE); também foi realizada a associação com as palavras-chaves, e a Figura 3 revela a quantidade de artigos encontrados nas bases pesquisadas.

Figura 3- Relação entre o nº de artigos publicados e as bases científicas de acordo com as palavras-chaves



Fonte: Autoria Própria (2015)

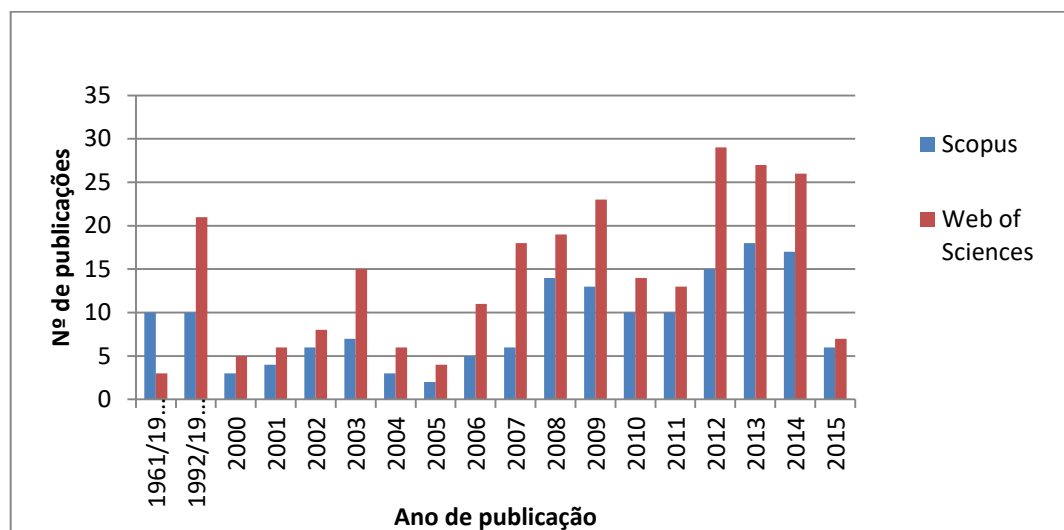
Observa-se na Figura 3 que, diferentemente da prospecção tecnológica, na prospecção científica a busca com os termos *Zea mays*, antocianinas e antioxidantes se destacaram. Este fato pode ser justificado em razão da espécie ser produzida em larga escala mundialmente, com destaque para a área agrícola, bem como pela facilidade de publicação quando comparada a produção tecnológica. O interesse no estudo das antocianinas se deve a suas diversas propriedades biológicas demonstradas em estudos *in vitro* e *in vivo*; entre elas atividade antioxidante (PRIOR; WU, 2006), anti-inflamatória (FLESCHHUT et al 2006), inibição da oxidação do LDL (CHANG et al., 2006), diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares (TOUFEKTSIAN et al., 2008) e de câncer (CHEN et al., 2006).

Dessa forma, considerando esse mesmo ponto de vista, quando avaliamos a evolução anual, observamos uma distribuição variada desde a primeira publicação sobre o milho roxo, que data de 1961 até maio de 2015 (Figura 4). Verifica-se que apenas nos últimos 10 anos, 324 publicações ocorreram, o que corresponde a cerca de 74% das mesmas, indicando um acréscimo nos estudos e investimentos em pesquisa no que se refere ao milho roxo. Vale destacar que o interesse no estudo das antocianinas provavelmente seja devido às evidências do seu papel na redução de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

A primeira publicação relacionada ao milho roxo, intitulada “Microdetermination of Falone Residues in Food Crops”, foi um trabalho feito para satisfazer as exigências do governo de determinar a partir de análises químicas, o tris-2,4-dichlorophenoxyethyl fosfito, hormônio residual em culturas tratadas. Foi publicada no Journal of Agricultural and Food Chemistry, por Lane, J.R, em 1961. Já Wattanathorn (2015), descreve o efeito protetor do extrato combinado de milho roxo e gengibre em transtornos relacionados ao estresse oxidativo em condição diabética. E Khamphas S.

(2015), relaciona o genótipo do milho roxo e sua interação no teor de antocianinas e atividade antioxidante.

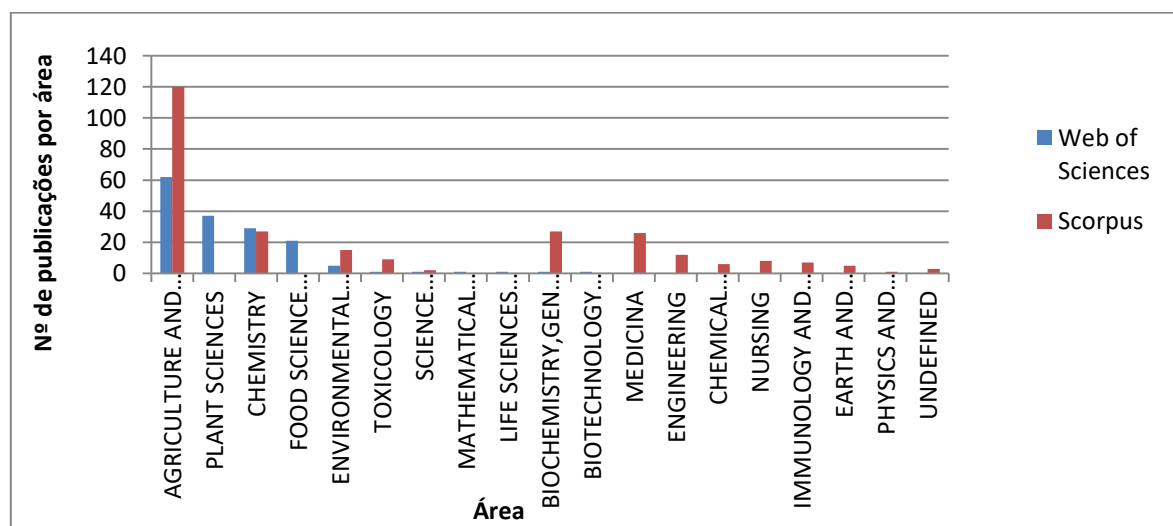
Figura 4- Publicações de artigos por ano



Fonte: Aatoria Própria (2015)

Também investigou-se a área em que as publicações estão concentradas, e a Figura 5 mostra as áreas de pesquisa em que o milho roxo é mais investigado, destacando-se a Agricultura e Ciências Biológicas, Química, Tecnologia dos alimentos, Medicina e Genética. Destaca-se ainda que a maioria dos artigos sobre o tema está no idioma inglês.

Figura 5- Área da pesquisa por nº de publicações por área

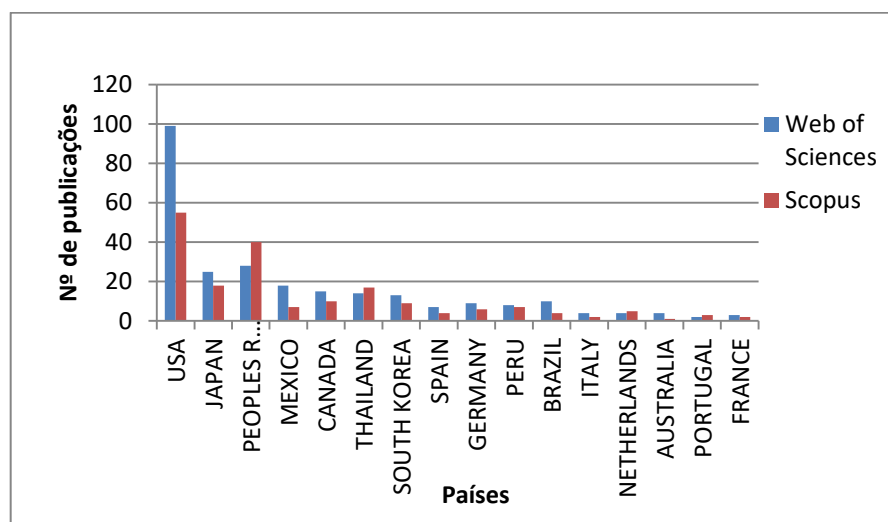


Fonte: Aatoria Própria (2015)

Ao analisar os artigos publicados por países (Figura 6), observa-se que os Estados Unidos (EUA) destacam-se, enquanto que o Brasil, bem como o Peru, país em que a variedade é originária, apresentam pouquíssimas publicações. Foi encontrado um total de 14 artigos publicados no Brasil,

sendo a maioria voltados para a Agricultura e Tecnologia dos alimentos com exploração da atividade antioxidante, seguidos de 15 no Peru nas duas bases científicas citadas. Já os Estados Unidos apresentou 154 publicações, o que mostra que os pesquisadores não estão interessados em deter uma propriedade intelectual, ou as suas pesquisas não são passíveis de patentear, já que nº de patentes na base USPTO, foi relativamente baixo. No entanto, da mesma forma que ocorreu em relação às patentes, muitos dos artigos encontrados relacionam o termo roxo não apenas ao milho, mas também a diversas outras frutas e legumes com essa coloração.

Figura 6- Países com maior nº de publicações



Fonte: Autoria Própria (2015)

Verifica-se, portanto, que há espaço para que as pesquisas avancem no Brasil, no entanto, para isso é necessário investimentos, políticas de apoio para a produção de propriedade intelectual e, especialmente há necessidade de se difundir as características do milho roxo, com intenção de acrescentar estudos com fins farmacêuticos e todas as possíveis aplicações tecnológicas.

4. Conclusão

A partir deste estudo pode-se concluir que o desenvolvimento de pesquisas relacionadas ao milho roxo cresceu bastante na última década, porém o número de patentes ainda é baixo, especialmente quando consideramos a quantidade de publicações científicas e seu potencial em diversas áreas. Apenas um pedido de patente foi encontrado na base do INPI, fato este considerado bastante insatisfatório, tendo em vista a elevada expressão de registros nas demais bases. Com o refinamento das buscas, observa-se que os termos medicine/medicina, cancer/câncer e food additive/aditivo alimentar, são os que se destacam, o que demonstra que o milho roxo tem potencial para ser explorado. E de acordo com o CIP (Classificação Internacional de Patentes), a classe A23, que abrange alimentos ou produtos alimentícios; seu beneficiamento, não abrangido por outras

classes foi a que mais se destacou. A maioria dos artigos publicados são voltados para a Agricultura e tecnologia dos alimentos com exploração da atividade antioxidante. O baixo número de publicações no Brasil, talvez se deva ao fato desta variedade ainda não ser bem difundida, já que a mesma é originária do Peru. De um modo geral, a prospecção mostra que o milho roxo tem potencial para ser explorado de forma bastante promissora.

Referências

Classificação de Patentes – Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. Disponível em: <www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/classificacao-de-patentes> acesso em 2015.

CHANG, Y.C.; HUANG, K.X.; HUANG, A.C.; HO, Y.C.; WANG, C.J., Hibiscus anthocyanin-rich extract inhibited LDL oxidation and oxLDL-mediated macrophages apoptosis, **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n.7, p. 1015, 2006.

CHEN, P.N.; KUO, W.H.; CHIANG, C.L.; CHIOU, H.L.; SHOU, Y.S.; CHUC, S.C. Black rice anthocyanins inhibit cancer cells invasion via repressions of MMPs and u-PA expression, **Chemico-Biological Interactions**, v. 163, n.3, p. 218, 2006.

DUETE, R. R. C.; MURAOKA, T.; SILVA, E. C S.; TRIVELIN, P. C. O.; AMBROSANO, E. J. Viabilidade econômica de doses e parcelamentos da adubação nitrogenada na cultura do milho em LATOSSOLO VERMELHO Eutrófico. **Acta Scientiarum Agronomy**. v. 31, n. 1, p. 175-181, 2009.

ESCRIBANO-BAILÓN, M.T.; SANTOS-BELGA, C.; RIVASGONZALO, J.C. Anthocyanins in cereals. **Journal of Chromatography A**. 1054, 129-141 (2004).

FLESCHHUT, J.; KRATZER, F.; RECHKEMMER, G.; KLLING, S.E. Stability and biotransformation of various dietary anthocyanins in vitro. **European Journal of Nutrition**, v.45. p.7-18, 2006.

GAMARRA, F.M.C; LEME, G.C; TAMBOURG, E.B; BITTENCOURT, E. Extração de corantes de milho. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**. 28, 62-69 (2009).

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R. LEWOTIN, R. C.; CARROLL, S. B. **Introdução a Genética**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 712p.

HULSHOF, P.J.M.; KOSMEIJER-SCHUIL, T.; WEST, C. E.; HOLLMAN, P.C.H. Quick screening of maize kernels for provitamin A content. **Journal Food Composition Analysis**, v. 20, p. 655–661, 2007.

KHAMPAS. S.; KAMOL LERTRA, T.; LOMTHAISONG, K.; SIMIA, S.; SURIHAM, B. Effect of location, genotype and their interactions for anthocyanins and antioxidante activities of purple waxy corn cobs. **Turkish Journal of Field Crops**. Volume 20, issue 1, 2015, pages 15-23.

KUHNEN, S.; LEMOS, P.M.M.; CAMPESTRINI, L.H.; OGLIARI, J.B.; DIAS, P.F.; MARASCHIN, M. Carotenoid and anthocyanin contents of grains of Brazilian maize landraces. **Journal Science Food Agriculture**. v. 91, n. 9, p. 1548-1553, 2011.

LANE, J.R. Microdetermination of Falone residues in food crops. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. Volume 9, Issue 5, 1961, Pages 377-380.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de Prospecção Tecnológica. **Cadernos de Prospecção**. v 1. n. 1. p.7-9. 2008.

PAES, M C. D. **Aspectos Físicos, Químicos e Tecnológicos do Grão de Milho. Sete Lagoas: EMBRAPA-CNPMS**, 2006. 6 p. (EMBRAPA-CNPMS. Circular Técnica, 75).

PEDRESCHI, R.; CISNEROS-ZEVALLOS, L. Phenolic profiles of andean purple corn (*Zea mays* L.). **Food Chemistry**, v. 100, n. 3, p. 956-963, 2007.

PRIOR, R.L.; W.U, X. Anthocyanins: Structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. **Free Radical Research**, v.40, n10. P.1014-1028, 2006.

STANQUEVIS, R. **Otimização de um extrato aquoso de milho roxo (*Zea mays* L.) rico em antocianinas e perfil de degradação**. Dissertação de Mestrado. 2013, 118p. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e Nutrição Animal.

SOUSA, C.M.M.; SILVA, I.R.; VIERA-JR, G.M.; AYRES, M.C.C.; COSTA, C.L.S.; ARAUJO, D.S.; CAVALCANTE, L.C.D.; BARROS, E.D.S.; ARAUJO, P.B.M.; CHAVES, M.H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova** 30, 351-355 (2007).

TEIXEIRA, L. P. Prospecção tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados. **Embrapa Cerrados**, Planaltina, DF. 2013. 34p.

TOUFEKTSIAN, M.C., LORGERII, M. de; NAGY, N.; SALEN, P.; DONATI, M.B.; GIORDANO, L.; MOCK, H.P.; PETEREK, S.; MATROS, A.; PETRONI, K.; PILU, R.; ROTILLO, D.; TONELLI, C.; LEIRIS, J. de; BOUCHER, F.; MARTIN, C. Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia reperfusion injury, **Journal of Nutrition**, 138(4), 747 (2008).

WATTANATHORN, J.; THIRAPHATTHANAVONG, S. M.; THUKHAMMEE, W.; LERTRAT, K.; SURIHARN B. The Combined Extract of *Zingiber officinale* and *Zea mays* (Purple Color) Improves Neuropathy, Oxidative Stress, and Axon Density in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Volume 2015 (2015), Article ID 301029, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/301029>.

Recebido: 11/10/2015

Aprovado: 10/07/2019