

Coleção  
**ACONTECIMENTOS TERAPÊUTICOS**

---

**OLMESARTANA:**

A olmesartana é superior à candesartana na redução da pressão arterial em 24 horas

**OLMESARTANA/ANLÓDIPINO:**

A eficácia da associação fixa olmesartana/anlodipino no tratamento da hipertensão arterial

**SUCCINATO DE METOPROLOL:**

O succinato de metoprolol de liberação controlada promove concentrações plasmáticas e bloqueio  $\beta_1$  mais estáveis do que o metoprolol de liberação imediata

**Medley.**  
UMA EMPRESA SANOFI

OLMESARTANA

OLMESARTANA/ANLÓDIPINO

SUCCINATO DE METOPROLOL

# A OLMESARTANA É SUPERIOR À CANDESARTANA NA REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM 24 HORAS

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

*Antihypertensive Efficacy of Olmesartan Medoxomil and Candesartan Cilexetil in Achieving 24-Hour Blood Pressure Reductions and Ambulatory Blood Pressure Goals*

**Autores:** Hans R. Brunner, Kikuo Arakawa (Lausanne University, Suíça) e Fukuoka University (Japão)

**Fonte:** *Clin Drug Invest* 2006; 26 (4): 185-193.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco importante para a morbidade e a mortalidade precoces, principalmente as relacionadas às doenças cardiovasculares. A pressão arterial varia ao longo do dia e, durante a manhã, ocorre a "ascensão matinal", que está associada ao aumento da incidência de eventos cardiovasculares.

Diversos estudos já demonstraram os benefícios cardiovasculares da redução da pressão arterial, por isso é importante garantir que essa redução ocorra durante todos os períodos do dia, para proteger o paciente contra a "ascensão matinal".

A olmesartana medoxomil é um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) II tipo 1 com potente ação anti-hipertensiva capaz de promover maior redução da PA diastólica do que os demais BRA. Um estudo comparativo direto mostrou que a olmesartana está associada à maior redução da PA sistólica e diastólica do que a candesartana; ambos os fármacos foram analisados por MAPA 24 horas, em pacientes com HAS de leve a moderada<sup>11</sup>, porém não foi avaliada a "ascensão matinal".

O presente estudo é uma análise adicional do trabalho citado, que comparou a olmesartana com a candesartana, e teve o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento na redução da PA no início da manhã e determinar a proporção de pacientes que atingiram os níveis-alvo de PA durante a "ascensão matinal" e as 24 horas, segundo as recomendações das diretrizes europeia e japonesa de hipertensão/cardiologia.

## MÉTODOS

O estudo foi multicêntrico (44 centros europeus), randomizado e duplo-cego. Foram incluídos pacientes com PA sistólica > 150 mmHg e PA diastólica entre 100 e 120 mmHg. Pacientes sem uso prévio de anti-hipertensivos receberam placebo por duas semanas antes da randomização, enquanto aqueles em uso de anti-hipertensivos suspenderam a medicação ao longo de uma ou duas semanas e depois receberam duas semanas de placebo antes da randomização.

No final das duas semanas de placebo, foram randomizados apenas os pacientes que mantiveram os critérios de inclusão iniciais e apresentaram PA diastólica média  $\geq$  84 mmHg em MAPA 24 horas, com 30% ou mais das medidas da PA diastólica acima de 90 mmHg.

Os pacientes foram randomizados para receber olmesartana 20 mg ou candesartana 8 mg, ambos os medicamentos em dose única diária antes do café da manhã. Durante o estudo, não foi permitido o uso de outros anti-hipertensivos. O MAPA 24 horas foi realizado no início do estudo e nas semanas 1, 2 e 8 de tratamento, com princípio e término às 6 horas da manhã.

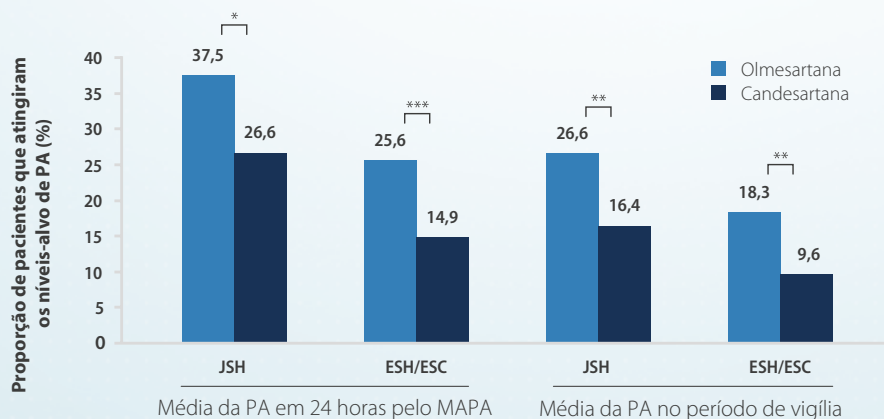
Avaliou-se a proporção de pacientes que atingiram os níveis-alvo de PA durante as 24 horas e durante o período de vigília, conforme as recomendações europeia e japonesa. Também foi avaliado o controle da PA nas últimas quatro e duas horas de efeito das doses das medicações. Foram registrados os eventos adversos e realizados exames laboratoriais e eletrocardiograma.

## RESULTADOS

Do total de 635 pacientes, 312 receberam olmesartana e 323 candesartana. Os dois grupos apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes, com exceção do tempo de HAS, que foi maior no grupo olmesartana (7,5 vs. 6,6 anos). Os níveis de PA no MAPA 24 horas basal também foram semelhantes nos dois grupos.

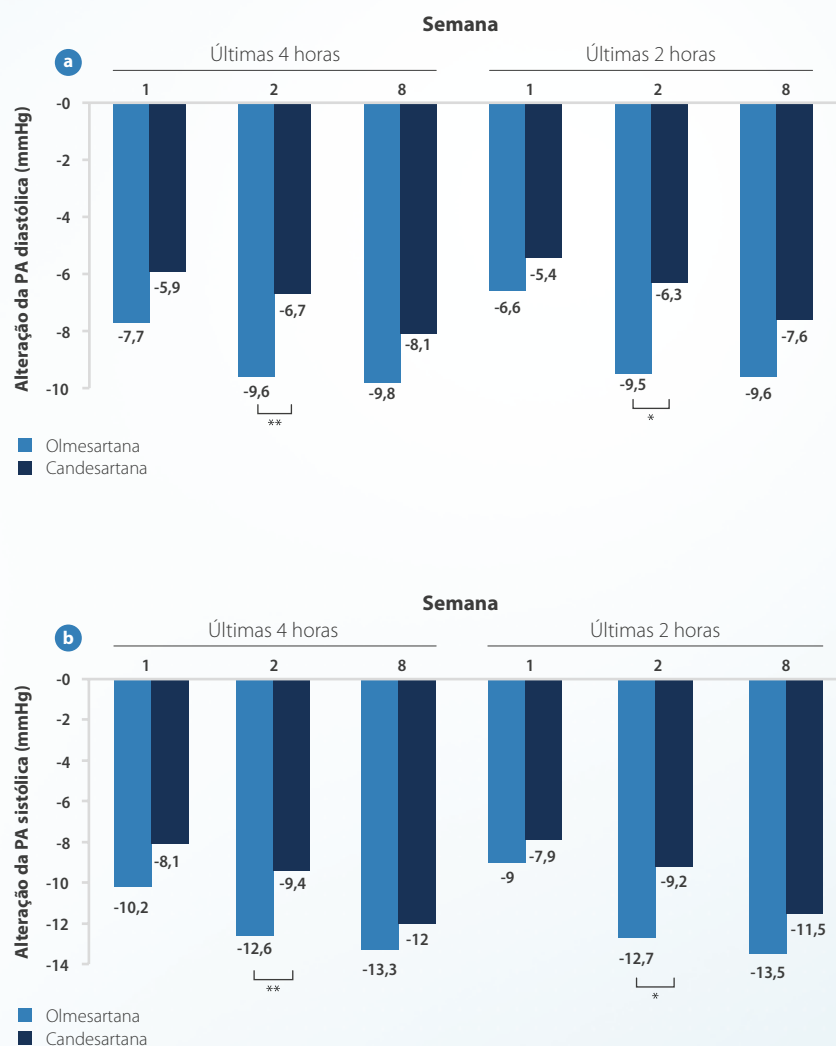
Foi previamente demonstrado que os pacientes do grupo olmesartana apresentaram reduções maiores da PA sistólica e diastólica no MAPA 24 horas nas semanas 1, 2 e 8, em comparação com os pacientes do grupo candesartana.

No fim da semana 8, uma maior proporção de pacientes do grupo olmesartana atingiu os níveis-alvo de PA recomendados pelas sociedades europeia ( $p < 0,001$ ) e japonesa ( $p = 0,003$ ), pelo MAPA 24 horas, em comparação com o grupo candesartana. Considerando apenas o período de vigília, também foi maior a proporção de pacientes do grupo olmesartana que atingiram os níveis-alvo de PA em relação ao grupo candesartana ( $p = 0,002$ ; ambas as sociedades)(**Figura 1**).



**Figura 1.** (Adaptada) Proporção de paciente que atingiram os níveis-alvo de PA recomendados pelas sociedades europeia (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology-ESH/ESC*) e japonesa (*Japanese Society of Hypertension - JSH*) de hipertensão, durante as 24 horas e no período de vigília, na semana 8. \*  $p = 0,003$ , \*\*  $p = 0,002$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

A redução da PA sistólica e diastólica considerando as últimas quatro e duas horas antes da dose seguinte foi maior no grupo olmesartana do que no grupo candesartana, porém sem diferença estatisticamente significativa. Na semana 8, considerando as últimas quatro horas, a proporção de pacientes que atingiram os níveis-alvo de PA foi significativamente maior no grupo olmesartana do que no grupo candesartana ( $p < 0,001$  e  $p = 0,047$  para os níveis-alvo das sociedades europeia e japonesa, respectivamente). Considerando as últimas duas horas, na semana 8, também foi maior a proporção de pacientes do grupo olmesartana que atingiram os níveis-alvo de PA do que no grupo candesartana ( $p = 0,028$  e  $p = 0,061$  para os níveis-alvo das sociedades europeia e japonesa, respectivamente) (**Figura 2**).



**Figura 2.** (Adaptada) Alteração média da PA diastólica (a) e sistólica (b) durante as últimas quatro e duas horas antes da dose seguinte no MAPA 24 horas, nas semanas 1, 2 e 8. (a) \*  $p = 0,002$ , \*\*  $p = 0,001$ ; (b) \*  $p = 0,007$ , \*\*  $p = 0,004$ .

Em relação à análise de segurança, trinta pacientes apresentaram eventos adversos no grupo olmesartana e quarenta no grupo candesartana. O número de eventos considerados pelo menos remotamente relacionados ao tratamento foi de treze (4,1%) no grupo olmesartana e 21 (6,5%) no grupo candesartana. Não ocorreram eventos adversos graves relacionados ao tratamento nem alterações relevantes em exames laboratoriais ou no eletrocardiograma.

## CONCLUSÃO

A olmesartana (20 mg/dia) foi superior à candesartana (8 mg/dia) na redução da PA nas 24 horas após oito semanas de tratamento. A olmesartana foi associada a maiores reduções da PA sistólica e diastólica nas últimas quatro e duas horas antes da dose seguinte, e maior proporção de pacientes do grupo olmesartana atingiu os níveis-alvo de PA nesse período.

# A EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO FIXA OLMESARTANA/ANLODIPINO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:**

*Olmесartan/amlodipine: a review of its use in the management of hypertension*

**Autor:** R Kreutz (Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Universitätsmedizin – Berlin, Alemanha)

**Fonte:** *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:183–192.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HAS) é o principal fator contribuinte para a mortalidade global. HAS está presente em 30% dos indivíduos entre 35 e 64 anos de idade nos EUA e sobre 44% da população com esse perfil na Europa e é tida como uma doença subdiagnosticada e subtratada. A redução da PA diminui o risco de complicações da HAS, como acidente vascular cerebral, doenças cardíacas e insuficiência renal.

As diretrizes europeias consideram os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) e os antagonistas do canal de cálcio (ACCs) como medicamentos de primeira linha, em monoterapia ou em associação, para o tratamento da HAS. Este artigo revisa o uso da associação fixa da olmesartana (um BRA) com o anlodipino (um ACC).

## ASSOCIAÇÃO FIXA VS. MONOTERAPIA

Entre os fatores que contribuem para o controle subótimo da PA estão a falta de aderência terapêutica e a inércia clínica, em que os médicos não aumentam a dose do medicamento ou não prescrevem nenhuma combinação de anti-hipertensivos quando os pacientes não atingem os níveis-alvo de PA.

Aumentar a dose de um fármaco pode elevar a ocorrência dos efeitos adversos, o que piora a aderência terapêutica. As associações, por sua vez, combinam fármacos com mecanismos de ação diferentes e complementares, por isso se tornam uma opção para melhorar o controle da PA com o uso de doses menores de cada fármaco; isso diminui a ocorrência de efeitos adversos. Uma metanálise recente estimou que a redução adicional da PA promovida pela associação de dois fármacos é aproximadamente cinco vezes maior do que a obtida quando se dobra a dose de um dos fármacos em monoterapia.

Dados indicam que pelo menos 75% dos pacientes hipertensos necessitam de terapia combinada para atingir os níveis-alvo de PA, e diversos estudos demonstraram que a maioria

dos pacientes em uso de associações fixas é capaz de atingir os níveis-alvo. Assim, as diretrizes europeias recomendam o uso de associações, como alternativa à monoterapia, no tratamento inicial da HAS, especialmente em pacientes com alto risco cardiovascular.

Existem diversas associações fixas, geralmente combinando um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um BRA (para a inibição do sistema renina-angiotensina) com um ACC ou um diurético tiazídico. As associações fixas simplificam o tratamento e melhoram a aderência terapêutica, em comparação com o uso de dois fármacos anti-hipertensivos separadamente.

## ASSOCIAÇÃO FIXA OLMESARTANA/ANLODIPINO

A olmesartana tem forte eficácia anti-hipertensiva em 24 horas, vigília, sono e nos períodos de final de dose, em comparação com a losartana, candesartana ou valsartana, e eficácia semelhante à da irbesartana. Estudos clínicos indicam que a olmesartana protege contra a lesão de órgãos-alvo e tem efeitos renoprotetores e antiateroscleróticos, com excelente perfil de tolerabilidade. O anlodipino também tem ação anti-hipertensiva eficaz e protege os órgãos-alvo. A associação fixa olmesartana/anlodipino está disponível nas doses 20/5 mg, 40/5 mg e 40/10 mg.

## EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA ASSOCIAÇÃO FIXA OLMESARTANA/ANLODIPINO

O estudo multicêntrico COACH foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Foram incluídos 1.940 pacientes adultos com PA diastólica entre 95 e 120 mmHg. Os participantes foram randomizados para receber olmesartana (10, 20 ou 40 mg/dia), anlodipino (5 ou 10 mg/dia), associação fixa com as combinações possíveis de doses ou placebo.

Após oito semanas, todos os tratamentos se associaram a uma redução significativa da PA diastólica ( $p < 0,001$ ). A redução da PA foi dose-dependente com a monoterapia e com as associações fixas de olmesartana/anlodipino. A redução da PA (diastólica e sistólica) foi maior com a associação fixa do que com as monoterapias em doses equivalentes ( $p < 0,001$ ), assim como a proporção de pacientes que atingiram os níveis-alvo de PA. A redução da PA foi mais acentuada durante as duas primeiras semanas de tratamento. No final das oito semanas, a diminuição obtida foi de 85%.

Outro estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego avaliou a olmesartana/anlodipino em 746 pacientes adultos com HAS de moderada a grave sem resposta adequada ao anlodipino em monoterapia. Os pacientes foram randomizados para anlodipino 5 mg mais placebo ou olmesartana/anlodipino 10/5 mg, 20/5 mg ou 40/5 mg.

Em comparação com a monoterapia, todos os grupos que utilizaram a associação fixa olmesartana/anlodipino apresentaram reduções significativamente maiores da PA diastólica

(desfecho primário) e da PA sistólica após oito semanas de tratamento. Mais: a proporção de pacientes que atingiram os níveis-alvo de PA após oito semanas de tratamento foi significativamente maior nos grupos olmesartana/anlodipino 20/5 mg (54%) e 40/5 mg (51%) do que no grupo anlodipino em monoterapia (30%) ( $p < 0,0001$ ).

Depois dessa fase, os pacientes que não atingiram o controle da PA tiveram a dose da associação aumentada, e o grupo anlodipino em monoterapia passou para a associação fixa. Com isso, após outras oito semanas houve redução adicional da PA diastólica e sistólica. Os resultados foram semelhantes na análise do MAPA 24 horas desses pacientes.

Um terceiro estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego avaliou o uso da olmesartana/anlodipino em pacientes adultos com HAS de moderada a grave sem resposta adequada à monoterapia com olmesartana. Após oito semanas de tratamento, os pacientes do grupo olmesartana/anlodipino 20/5 mg atingiram reduções superiores da PA diastólica ( $p = 0,0006$ ) e sistólica ( $p < 0,0001$ ) em relação àqueles do grupo olmesartana 20 mg. Uma proporção maior de pacientes do grupo associação atingiu os níveis-alvo de PA (44,5% vs. 28,5%;  $p = 0,001$ ).

O estudo AZTEC foi multicêntrico, aberto e de titulação de dose. Inicialmente, os pacientes receberam anlodipino 5 mg/dia. Se a PA se mantivesse  $\geq 120 \times 80$  mmHg, a medicação seria titulada a cada três semanas para olmesartana/anlodipino 20/5, 40/5 e 40/10 mg. Após doze semanas, observou-se uma redução da PA sistólica e diastólica médias em MAPA 24 horas (desfecho primário) de  $-21,4/-12,7$  mmHg ( $p < 0,0001$ ), com redução consistente ao longo das 24 horas. Os níveis-alvo de PA foram atingidos por 70,9% dos pacientes. A redução da PA foi dose-dependente; entre os pacientes que receberam a dose de 40/10 mg, 76,8% atingiram os níveis-alvo de PA.

O estudo multicêntrico BP-CRUSH foi aberto e de titulação de dose, com um período de tratamento de vinte semanas, e incluiu pacientes sem controle adequado da PA com monoterapia. No início, 999 pacientes passaram a usar olmesartana/anlodipino 20/5 mg. Se

a PA se mantivesse  $> 120 \times 70$  mmHg, a dose seria titulada a cada quatro semanas para 40/5 mg, 40/10 mg ou 40/10 mg + hidroclorotiazida 12,5 ou 25 mg. Após doze semanas, 75,8% dos pacientes atingiram os níveis-alvo de PA ( $< 140$  mmHg;  $< 130$  mmHg se diabéticos) com a associação olmesartana/anlodipino, e 90,3% atingiram os níveis-alvo com olmesartana/anlodipino + hidroclorotiazida 25 mg. O MAPA 24 horas foi realizado em 243 pacientes e mostrou uma redução consistente da PA ao longo das 24 horas.

## TOLERABILIDADE DA OLMESARTANA/ANLODIPINO

A associação fixa olmesartana/anlodipino foi bem tolerada nos estudos clínicos, com a maioria dos eventos adversos de leve intensidade. Edema periférico foi o efeito adverso mais frequente. Edema periférico é um efeito adverso dos ACCs e pode ser reduzido com a coadministração de um BRA, pois este diminui as pressões capilares. Em estudos que compararam a associação fixa com as respectivas monoterapias, eventos adversos ocorreram em 5,3%-7,7% dos casos com a associação fixa e em 7,4% e 8,9% com anlodipino e olmesartana em monoterapia, respectivamente.

## CONCLUSÃO

A associação fixa olmesartana/anlodipino tem grande eficácia na redução da PA, com diminuição consistente da PA ao longo das 24 horas.

# O SUCCINATO DE METOPROLOL DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PROMOVE CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS E BLOQUEIO $\beta_1$ MAIS ESTÁVEIS DO QUE O METOPROLOL DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

*Pharmacokinetic Considerations of Formulation: Extended-Release Metoprolol Succinate in the Treatment of Heart Failure*

**Autores:** John Wikstrand, Bert Andersson, Martin J. Kendall, Hilary Stanbrook Michael Klibaner

**Fonte:** *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2003;41:151–157.

O metoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo sem atividade simpatomimética intrínseca. O metoprolol de liberação imediata (IR) é caracterizado por picos de concentração plasmática relativamente altos, seguidos de períodos de baixas concentrações. Tanto os picos como as concentrações baixas são indesejados.

Níveis terapêuticos de bloqueio beta são atingidos com concentrações plasmáticas entre 80 e 300 nM. Concentrações maiores causam mais bloqueio  $\beta_2$ , com mínimo bloqueio  $\beta_1$  adicional; concentrações menores podem resultar em bloqueio  $\beta_1$  subótimo.

Para atender às necessidades de concentrações plasmáticas estáveis e bloqueio  $\beta_1$  eficaz e bem tolerado, foi desenvolvida uma formulação de succinato de metoprolol de liberação controlada (ER), que permite o uso único diário e evita os picos e depressões característicos do metoprolol IR.

O perfil de solubilidade do succinato de metoprolol o torna mais adequado para a formulação ER do que o tartarato. Cada microcápsula da formulação é desenhada para ofertar o fármaco de forma constante, independentemente da ingestão alimentar e de outros fatores fisiológicos, como o peristaltismo. O succinato de metoprolol ER está disponível em comprimidos de 25, 50 e 100 mg, o que facilita o início do tratamento e a titulação da dose em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

Estudos que compararam as formulações IR e ER em indivíduos saudáveis demonstraram que o succinato de metoprolol ER está relacionado a uma concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) menor (163 nM vs. 722 nM ou 388 nM com metoprolol IR 1 ou 2x/dia, respectivamente), a uma concentração plasmática mínima (C<sub>min</sub>) maior (39 nM vs. 6 nM com o metoprolol IR) e a uma flutuação pico-vale menor em comparação com a formulação IR.

Considerando o conhecido aumento da frequência cardíaca e do risco de eventos cardíacos durante as primeiras horas da manhã, as concentrações e o bloqueio  $\beta_1$  mais estáveis com o succinato de metoprolol ER se tornam particularmente importantes.

O bloqueio  $\beta_1$  máximo ocorre com concentrações plasmáticas menores que 300-400 nM; concentrações plasmáticas maiores não se associam a um aumento do efeito terapêutico, mas podem causar aumento da incidência de eventos adversos e perda da seletividade  $\beta$ . Em pacientes com IC, níveis plasmáticos menores e mais estáveis, obtidos com o succinato de metoprolol ER, são desejáveis e importantes, pois permitem uma redução menos dramática do suporte adrenérgico que compensa o coração insuficiente. A manutenção da vasodilatação mediada por  $\beta_2$  aumenta a tolerabilidade, particularmente durante o início do tratamento da IC.

Estudos em pacientes com IC mostraram que as concentrações plasmáticas obtidas com o succinato de metoprolol ER são comparáveis às obtidas nos indivíduos saudáveis. Após doses repetidas, foi demonstrado que os picos de concentrações plasmáticas são semelhantes com succinato de metoprolol ER 200 mg em dose única diária (306 ± 215 nM) e com o metoprolol IR 50 mg 3x/dia (298 ± 183 nM). Por outro lado, as concentrações mínimas foram maiores com o succinato de metoprolol ER (145 ± 124 nM) do que com o metoprolol IR (78 ± 76 nM). Assim, o succinato de metoprolol ER oferece relação pico-vale mais favorável do que o metoprolol IR (Figura 1).

Em 24 horas, o metoprolol ER em dose única diária se associou a um bloqueio  $\beta_1$  mais eficaz e pronunciado do que o metoprolol IR 3x/dia, com menor frequência cardíaca (FC) média ( $p = 0,048$ ) e menor FC máxima ( $p = 0,002$ ). Uma análise *post hoc* do estudo MERIT-HF avaliou a FC durante a titulação da dose do succinato de metoprolol ER em pacientes com IC dividindo-os em dois grupos: os que atingiram dose do succinato de metoprolol ER ≤ 100 mg (dose baixa) e aqueles que atingiram dose > 100 mg (dose alta).

O grupo dose baixa teve mais pacientes com classe funcional III/IV da NYHA (67% vs. 53%) e de etiologia isquêmica, sugerindo ser um grupo de maior risco. No final da titulação da dose, ambos os grupos apresentaram a mesma frequência cardíaca (67 bpm), o que indica o mesmo grau de bloqueio  $\beta$ , porém com maior sensibilidade ao betabloqueador no grupo dose baixa. Ambos os grupos apresentaram redução semelhante do risco de morbidade e mortalidade, consistente com o mesmo grau de bloqueio  $\beta$ .

As concentrações plasmáticas máximas obtidas com o succinato de metoprolol ER 200 mg geralmente são menores que 300 nM, mantendo, assim, a cardiosseletividade do fármaco. Um estudo comparou os efeitos do succinato de metoprolol ER 100 mg e 200 mg com os do atenolol 100 mg e placebo em pacientes com asma. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foi significativamente menor com o atenolol do que com ambas as doses do succinato de metoprolol ( $p < 0,05$ ) e não houve diferença entre o placebo e o succinato de metoprolol, o que confirma a cardiosseletividade desse fármaco.

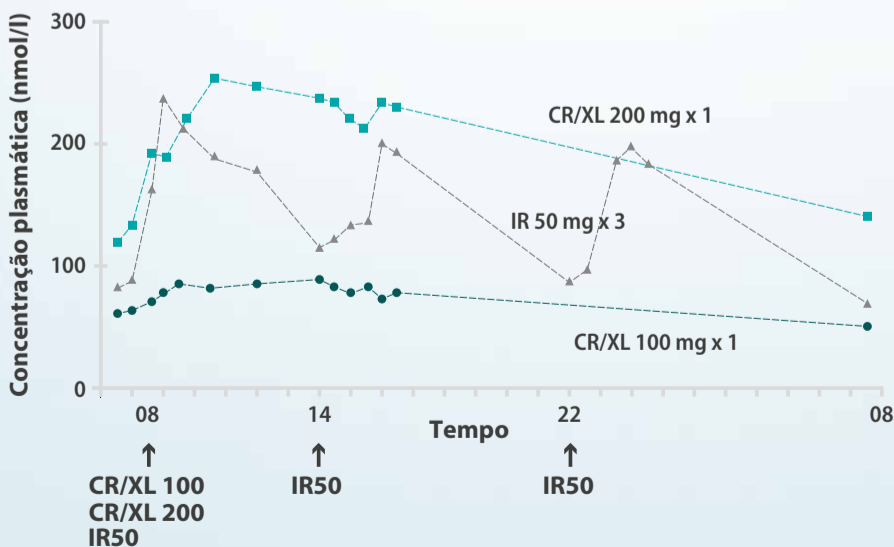
Sugere-se que o succinato de metoprolol ER tenha aumentado a cardiosseletividade do metoprolol devido às concentrações plasmáticas menores e mais estáveis com essa formulação.

A cardiosseletividade do metoprolol está associada a um perfil de tolerabilidade potencialmente mais favorável, com menor risco de broncoespasmo e de alteração da homeostase da glicose relacionado ao bloqueio  $\beta_2$ . A tolerabilidade do succinato de metoprolol ER foi semelhante à do placebo no estudo MERIT-HF, avaliada pelo abandono do tratamento por todas as causas e por eventos adversos. A ocorrência de broncoespasmo, depressão, impotência, hipoglicemia ou diabetes *mellitus* novo foi semelhante com o uso de succinato de metoprolol ER e com o placebo.

O estudo mostrou que a titulação da dose é mais fácil e rápida com o succinato de metoprolol ER do que com o metoprolol IR. Esses resultados, junto com os do MERIT-HF, sugerem que o succinato de metoprolol ER é seguro, bem tolerado e possui vantagens significativas em relação à formulação IR no tratamento da IC.

## CONCLUSÃO

O succinato de metoprolol ER promove concentrações plasmáticas e bloqueio  $\beta_1$  estáveis em 24 horas, mantendo a cardiosseletividade do metoprolol. Além disso, esse fármaco é bem tolerado e oferece vantagens em relação ao metoprolol IR durante o início do tratamento e a titulação da dose nos pacientes com IC. Seu perfil de tolerabilidade favorável é atribuído à sua formulação única e às suas propriedades farmacocinéticas.



**Figura 1.** (Adaptada) Concentração plasmática mediana mostrando pico e vale durante o *steady state* após a administração de metoprolol de liberação imediata (IR) 50 mg, 3x/dia, succinato de metoprolol de liberação controlada (ER) 100 mg, 1x/dia, e succinato de metoprolol ER 200 mg, 1x/dia, em 15 pacientes com insuficiência cardíaca. CR/XL = ER

ACESSE O CONTEÚDO DIGITAL PELO QR CODE



Copyright© Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC), 2017  
Indexado na SIIC Data Bases - [www.siic.salud.com/pdf/at\\_th65\\_12317.pdf](http://www.siic.salud.com/pdf/at_th65_12317.pdf)  
Edição em Português feita pela SIIC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Medley.