

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se sobre alguns dos riscos associados ao tratamento com inibidores da bomba de prótons, denosumab e bifosfonatos intravenosos, inibidores da SGLT2 e sobre o uso da nova formulação de Xalatan®. Foram também iniciadas duas revisões de segurança dos medicamentos fusafungina e vacinas contra o papiloma vírus humano. São ainda apresentadas, as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) referentes ao segundo trimestre de 2015.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de Segurança	5
Atividade científica da UFC	6
Resultados da atividade da UFC	8
Q&A	10

Pontos de especial interesse:

- ◆ Inibidores da bomba de prótons: risco de lúpus eritematoso cutâneo subagudo;
- ◆ Denosumab (Xgeva▼, Prolia); bisfosfonatos intravenosos: osteonecrose da mandíbula – medidas adicionais para minimização do risco;
- ◆ Inibidores SGLT2 - Início da revisão de segurança;
- ◆ Latanoprost (Xalatan®): aumento de frequência de irritação ocular desde a reformulação;
- ◆ Fusafungina - início da revisão de segurança;
- ◆ Vacinas contra o papiloma vírus humano - Início da revisão de segurança.

Notas de Segurança

Inibidores da bomba de prótons: risco de lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) estão associados, embora de forma muito pouco frequente, a casos de lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), uma dermatose que se pode desenvolver em áreas expostas ao sol.

Inibidores da bomba de prótons

Os IBPs reduzem a secreção de ácido gástrico e são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de várias doenças gástricas, incluindo: esofagite de refluxo; úlceras gástricas e duodenais; e síndrome de Zollinger-Ellison. Existem vários IBPs aprovados e comercializados em Portugal: esomeprazol; lansoprazol; omeprazol; pantoprazol; e rabeprazol.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

O LECS é caracterizado por placas eritematosas policíclicas escamosas ou lesões papuloescamosas psoriasiformes confluentes, que podem ser acompanhados de artralgia. Existem testes cutâneos e serológicos que podem ser usados para diagnosticar o LECS.

O LECS induzido por medicamentos pode ocorrer semanas, meses ou mesmo anos após a exposição ao medicamento.

Evidência para a associação

Um estudo de casos e controlos, conduzido na Suécia, que ligou um registo de doentes a um registo de prescrições médicas, permitiu concluir que o risco de LECS foi cerca de 3 vezes superior nos doentes tratados com IBPs comparativamente à população em geral (razão de odds 2.9 [IC a 95%: 2,0 - 4,0]).¹

Uma revisão de registos médicos referentes a doentes de um Hospital universitário na Dinamarca identificou 19 casos de LECS em associação com a utilização de IBPs ao longo de 19 anos. Destes, 3 casos foram classificados como definitivamente causados por um IBP e 14 como provavelmente causados por um IBP.²

Foram relatados, na literatura científica, outros 17 casos de LECS em doentes tratados com IBPs.³⁻⁸

Cumulativamente, dos casos analisados a partir da literatura e dos relatos de casos notificados às autoridades reguladoras, houve 36 casos de *dechallenge* positivo (isto é, reversão do LECS após suspensão do IBP) e 4 casos de *rechallenge* positivo (isto é, o LECS recorreu após exposição a um IBP diferente daquele que desencadeou a primeira ocorrência).

1. Grönhagen CM and others. Br J Dermatol. 2012; 167: 296–305. 2. Sandholdt LH and others. Br J Dermatol 2014; 170: 342–51. 3. Almebayadh M and others. Dermatology 2013; 226: 119–23. 4. Reich A, Maj J. Arch Med Sci 2012; 8: 743–47. 5. McCourt C and others. Eur J Dermatol 2010; 20: 860–61. 6. Panting KJ et al. Clin Exp Dermatol 2009; 34: 733–34. 7. Dam C, Bygum A Acta Derm Venereol 2008; 88: 87–89. 8. Bracke A and others. Acta Derm Venereol 2005; 85: 353–54.

Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ Caso um doente tratado com IBP desenvolva lesões, particularmente em áreas da pele expostas ao sol, acompanhadas de artralgia:
 - Aconselhe-os a evitar a exposição da pele à luz solar;
 - Considere o LECS como um possível diagnóstico;
 - Considere a suspensão do IBP, a menos que seja imperativo continuar o tratamento dada a gravidade da doença;
 - Um doente que desenvolve LECS com um determinado IBP, pode estar em risco de desenvolver a mesma reação com um outro IBP;
 - Na maioria dos casos, os sintomas desaparecem após a suspensão do IBP. Pode ser necessário administrar esteróides tópicos ou sistémicos para tratar o LECS caso não se verifique remissão durante as semanas ou meses subsequentes.

Denosumab (Xgeva ▼, Prolia); bisfosfonatos intravenosos: osteonecrose da mandíbula – medidas adicionais para minimização do risco

O denosumab 120 mg é, agora, contraindicado em doentes com lesões dentárias ou resultantes de cirurgia oral. Estão a ser introduzidos cartões lembretes para serem entregues aos doentes acerca do risco de osteonecrose da mandíbula.

A osteonecrose da mandíbula

A osteonecrose da mandíbula (ONM) é um evento adverso conhecido do denosumab e dos bisfosfonatos. No Reino Unido foram reportados 45 casos de ONM em doentes a tomar denosumab (todas as doses) e 323 casos em doentes a tomar bifosfonatos.²

O risco de ONM é mais baixo em doentes a receber bisfosfonatos para o tratamento da osteoporose do que em doentes a receber doses mais altas para tratar o cancro. Os outros factores de risco incluem a potência do fármaco (os fármacos muito potentes, tais como o zoledronato, pamidronato e denosumab, apresentam um risco mais elevado), a via de administração (a administração parentérica apresenta um risco mais elevado) e a dose cumulativa.

Cartões lembrete para os doentes e contraindicações do denosumab 120 mg

Várias autoridades reguladoras da União Europeia têm avaliado medidas de minimização do risco de ONM em doentes sob terapêutica com denosumab ou bifosfonatos. Foi recomendada a introdução de cartões lembrete que devem ser entregues aos doentes que usam denosumab e bisfosfonatos intravenosos para os informar acerca do risco de ONM e das precauções a tomar antes e durante o tratamento. Adicionalmente, o denosumab 120 mg deve ser contra-indicado em doentes com lesões não cicatrizadas decorrentes de cirurgia dentária ou oral.

Indicação Terapêutica

O denosumab e os bisfosfonatos são utilizados para tratar a osteoporose, a doença de Paget e são integrados em alguns regimes de tratamento do cancro, particularmente do cancro metastático do osso e mieloma múltiplo.

Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ Antes de prescrever denosumab ou bifosfonatos intravenosos:
 - ◆ Devem ser entregues aos doentes tratados com denosumab o folheto informativo e o cartão lembrete;
 - ◆ Informe o doente acerca do risco de osteonecrose da mandíbula, bem como das precauções a tomar;
 - ◆ Avise o doente para informar o seu médico se tiver qualquer problema com a sua boca ou dentes antes de iniciar o tratamento;
 - ◆ Caso use dentadura, o doente deve certificar-se de que a sua dentadura se encaixa corretamente antes de iniciar o tratamento;
 - ◆ O doente deve manter uma boa higiene oral e efetuar *check-ups* dentários de forma rotineira durante o tratamento;
 - ◆ O doente deve informar o seu médico e dentista de que está a receber tratamento com denosumab ou um bisfosfonato intravenoso caso necessite de ser submetido a um tratamento dentário ou a uma cirurgia dentária;
 - ◆ O doente deve informar imediatamente o seu médico e dentista caso tenha qualquer problema com a sua boca ou dentes durante o tratamento;
 - ◆ O denosumab 120 mg (no tratamento do cancro) não deve ser prescrito a doentes com lesões não cicatrizadas decorrentes de cirurgia dentária ou oral.

Inibidores SGLT2 - Início da revisão de segurança

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou uma revisão da segurança dos medicamentos antidiabéticos orais canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina, conhecidos como inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), para avaliar o risco de cetoacidose diabética.

Em Portugal encontra-se comercializado apenas um medicamento inibidor SGLT2:

- **Forxiga (dapagliflozina).**

Os inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) são utilizados para o tratamento da diabetes tipo 2 e atuam bloqueando a ação da proteína SGLT2 nos rins, a qual é responsável pela reabsorção da glucose da urina para a corrente sanguínea. Ao inibirem a ação da SGLT2, estes medicamentos aumentam a eliminação de glucose na urina e, conseqüentemente diminuem os níveis de glicemia.

A revisão destes medicamentos iniciou-se a pedido da Comissão Europeia, tendo por base notificações de casos de cetoacidose diabética em doentes tratados com inibidores SGLT2. Todos os casos eram graves e alguns requereram hospitalização.

A cetoacidose diabética ocorre quando o organismo não consegue utilizar a glucose do sangue por serem muito baixos os níveis de insulina, metabolizando as gorduras como fonte alternativa de energia, o que causa um aumento das cetonas. A cetoacidose diabética ocorre principalmente em doentes com diabetes tipo 1, mas também pode ocorrer em doentes com diabetes tipo 2. Os sintomas incluem dificuldade em respirar, confusão, sede excessiva, vômitos, dor abdominal, náusea, perda de apetite e cansaço involuntário. Os doentes que apresentem algum destes sintomas devem contactar o médico com urgência.

Apesar da cetoacidose diabética ser habitualmente acompanhada de níveis elevados de glicémia, em alguns dos casos notificados os níveis de glicémia estavam apenas ligeiramente aumentados. Estes níveis pouco característicos podem atrasar o diagnóstico e o tratamento.

O PRAC irá avaliar todos os dados disponíveis sobre o risco de cetoacidose diabética associado à utilização de inibidores SGLT2 e, se necessário, recomendar a alteração do modo de utilização destes medicamentos.

Durante esta avaliação, os profissionais de saúde serão informados sobre o risco de cetoacidose diabética e a sua gestão.

Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ No tratamento de doentes que estejam a tomar inibidores SGLT2:
 - Analise o nível de cetonas em doentes com sintomas de cetoacidose diabética; omitir este teste pode atrasar o diagnóstico desta condição;
 - Se suspeitar de cetoacidose diabética, suspenda o tratamento com inibidores SGLT2;
 - Se a cetoacidose diabética for confirmada, tome medidas apropriadas para a corrigir e monitorize os níveis de glucose;
 - Informe os doentes dos sinais e sintomas da cetoacidose diabética; avise-os para recorrerem imediatamente a ajuda médica se algum destes ocorrer;
 - Tenha em atenção para o facto dos inibidores SGLT2 não estarem aprovados para o tratamento da diabetes tipo 1.

Alertas de Segurança

Latanoprost (Xalatan®): aumento de frequência de irritação ocular desde a reformulação

O Xalatan® é um colírio cuja substância ativa é o latanoprost. O Xalatan® está indicado para a redução da pressão intraocular em adultos e crianças com hipertensão ocular e glaucoma de ângulo aberto.

Em 2013, o pH da formulação deste medicamento foi reduzido de 6,7 para 6,0 para permitir o armazenamento de longo prazo à temperatura ambiente. Na sequência desta reformulação, tem havido um aumento do número de relatos de irritação ocular em toda a União Europeia.

A Unidade de Farmacovigilância do Centro não tinha recebido nenhuma notificação espontânea de irritação ocular em doentes medicados com Xalatan® no ano anterior à reformulação, mas já recebeu 4 notificações no ano posterior à reformulação.

É importante que os doentes continuem o seu tratamento. Como tal, estes devem ser aconselhados a contactar imediatamente (no prazo de uma semana) um profissional de saúde caso tenham uma irritação ocular, que seja suficientemente severa para levá-los a considerar a interrupção do tratamento. O tratamento deve ser revisto e pode ser necessário prescrever uma formulação diferente.

Adaptado de Drug Safety Update Volume 8 issue 12 July 2015: 2.

Fusafungina - início da revisão de segurança

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou uma revisão de segurança dos medicamentos, contendo fusafungina, utilizados por pulverização bucal ou nasal.

A fusafungina é um antibiótico usado no tratamento local de infeções das vias aéreas superiores como rinfaringite, sinusite e amigdalite.

Em Portugal, encontra-se comercializado o medicamento como Locabiosol® 125 microgramas, solução para pulverização nasal ou bucal, indicado no tratamento local das afeções das vias aéreas superiores (rinfaringite).

Esta revisão é iniciada após a deteção de um aumento no número de casos de reações alérgicas graves, incluindo reações anafiláticas, em doentes a usar fusafungina. A maioria dos casos graves refere reações de broncospasmo, as quais terão ocorrido em adultos e crianças logo após a utilização do medicamento.

Adicionalmente têm surgido dúvidas relativas aos benefícios da fusafungina, bem como ao seu papel no aumento de resistências bacterianas, pelo que foi iniciada a reavaliação do benefício-risco dos medicamentos contendo fusafungina.

A EMA irá avaliar os dados disponíveis sobre os benefícios e riscos dos medicamentos contendo fusafungina e emitirá uma opinião. Até que esteja concluída esta avaliação, os doentes devem continuar a utilizar este medicamento de acordo com as indicações do médico ou farmacêutico, a quem devem recorrer em caso de dúvida.

Adaptado de Circular Informativa N.º 164/CD/550.20.001 Data: 11/09/2015.

Vacinas contra o papiloma vírus humano - Início da revisão de segurança

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou a revisão de segurança das vacinas contra o papiloma vírus humano (HPV). Esta revisão tem como objetivo caracterizar o perfil de segurança destas vacinas, não estando em causa a sua relação benefício-risco.

Em Portugal, encontram-se comercializadas as vacinas Cervarix® e Gardasil®, indicadas na prevenção das doenças causadas pela infeção por HPV, como o cancro do colo do útero e outras complicações.

A vacina contra o HPV pertence ao Plano Nacional de Vacinação desde 2008.

Em todo o mundo, estas vacinas já foram utilizadas por cerca de 72 milhões de indivíduos.

Esta revisão de segurança vai analisar os dados sobre duas condições que, apesar de raras, têm sido notificadas após a vacinação, mas que podem também ocorrer em indivíduos não vacinados: síndrome de dor regional complexa (SDRC) e síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP).

Em Portugal, não há casos notificados destas síndromes após o uso desta vacina.

A revisão, realizada pelo Comité de Gestão do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, visa caracterizar a frequência de ocorrência de SDRC e STOP após a vacinação, identificar alguma relação causal ou grupos de doentes com risco acrescido.

Até que esteja concluída a avaliação de todos os dados disponíveis, os doentes devem continuar a ser vacinados de acordo com o previsto no Plano Nacional de Vacinação e com as recomendações do seu médico.

Adaptado de Circular Informativa N.º 132/CD/550.20.001. Data: 13/07/2015.

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Congressos Científicos

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) apresentou 2 resumos referentes aos trabalhos desenvolvidos na UFC. Os títulos dos respetivos resumos são descritos em baixo.



31st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 22-26, 2015

Poster. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. “Fluoroquinolones Use and Development of Retinal Detachment: A Systematic Review and Meta-Analysis”.

Poster. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. “Application of Quantitative Methodologies for Benefit-Risk Assessment: Case Study With Rosiglitazone and Pioglitazone”.

Publicações

O *Journal of Pharmacoepidemiology and Drug Safety* publicou um estudo realizado por colaboradores da UFC, sobre a utilidade de métricas objetivas, designadamente o número necessário tratar para causar dano (NNH), no contexto da avaliação das relações benefício-risco de medicamentos e da sua importância para a harmonização das decisões tomadas pelas Autoridades Reguladoras, utilizando como exemplo, o caso da rosiglitazona. A rosiglitazona encontra-se comercializada nos EUA, mas foi retirada do mercado Europeu pela EMA devido a um risco acrescido de enfarte do miocárdio.

“Number needed to harm in the post-marketing safety evaluation: results for rosiglitazone and pioglitazone”

Diogo Mendes, Carlos Alves, Francisco Batel Marques

Purpose: Our aim is to investigate the usefulness of metric indices in post-marketing safety evaluations by estimating number needed to harm (NNH) values for cardiovascular (CV) adverse outcomes for rosiglitazone and pioglitazone.

Methods: Reports from regulatory authorities (RAs) were consulted, and Medline searches were performed to identify studies assessing CV risks [all-cause death, CV death, myocardial infarction (MI), stroke, or congestive heart failure (CHF)] for thiazolidinediones. Meta-analyses were performed to pool evidence from randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OS). NNHs [with 95% confidence intervals (CI)] per year were estimated for CV adverse events.

Results: Reports from RAs included two meta-analyses of short-term RCTs, two long-term RCTs (RECORD and PROACTIVE), and a systematic review of OS (n = 29). The Medline search identified six additional OS. Statistically significant NNH values were obtained for the following: (i) rosiglitazone versus control on MI and CHF in the meta-analysis of RCTs (NNH = 16; 95%CI = 10–255; and NNH = 7; 95%CI = 5–16, respectively) and meta-analysis of OS (NNH = 12; 95%CI = 9–20; and NNH = 5; 95%CI = 32–131, respectively) and on CHF in the RECORD (NNH = 6; 95%CI = 4–14); (ii) pioglitazone versus control on CHF (NNH = 11; 95%CI = 6, 403) in the meta-analysis

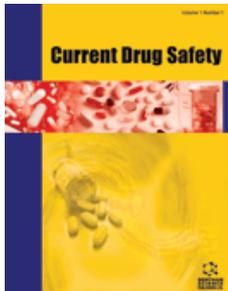
of RCTs and PROACTIVE (NNH = 12; 95%CI = 8–43); and (iii) rosiglitazone versus pioglitazone on MI (NNH = 69; 95% CI = 32–379), stroke (NNH = 36; 95%CI = 20–225), CHF (NNH = 33; 95%CI = 19–47), and all-cause death (NNH = 63; 95%CI = 49–100) in the meta-analysis of OS.

Conclusion: The NNH values suggested an increased CV risk with rosiglitazone versus pioglitazone across several sources of information. The inclusion of objective metrics in post-marketing drug’s benefit–risk assessments could be of increased value and help RAs to make consistent decisions on drug safety.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015 Sep 16. doi: 10.1002/pds.3874.



Journal of Pharmacoepidemiology and Drug Safety.



Current Drug Safety Journal

O **Current Drug Safety** publicou um estudo realizado por colaboradores da UFC, sobre a utilização da análise de desproporção em bases de dados de farmacovigilância na tomada de decisões regulamentares. O resumo do estudo encontra-se transcrito abaixo.

“The Role of Disproportionality Analysis of Pharmacovigilance Databases in Safety Regulatory Actions: a Systematic Review.”

Patrícia Dias, Ana Penedones, Carlos Alves, Carlos Fontes-Ribeiro, Francisco Batel Marques

Introduction: Disproportionality analysis (DA) of adverse drug reactions spontaneous reporting (SR) databases is used to identify signals of disproportionate reporting (SDR). The objective of this study was to identify the generation of SDR in the published literature and whether it led to regulatory action.

Methods: A systematic literature search in MEDLINE and Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL) in a 10-year period, from 2005 to 2014, was conducted, to identify studies designed to detect drug safety signals through the use of disproportionality measures applied to spontaneous reporting databases of adverse drug reactions.

Results: Seventy three studies were included. The number of publications has been rising over the study time period. Forty nine studies focus on drug-event combinations. Large international and smaller national or regional databases were identified. The disproportionality measures applied included frequentist and Bayesian methods and some studies used more than one method. SDRs were identified in more than ninety percent of the studies. Ten studies were found to be confirmatory of previous regulatory decision.

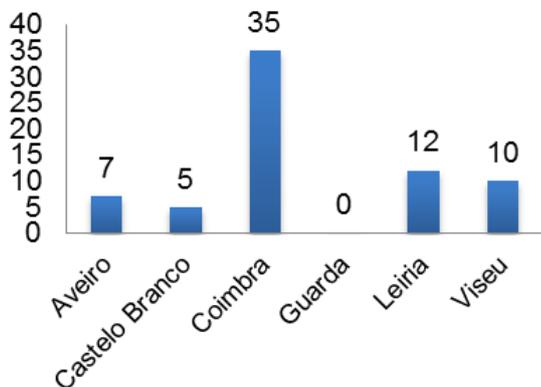
Conclusion: It was not found any safety signal issued by drug regulatory agencies exclusively generated by DA. More research devoted to this issue is needed, since the value of these methods on drug safety signaling and their impact on drug regulation actions remains to be established.

Curr Drug Saf. 2015;10(3):234-50.

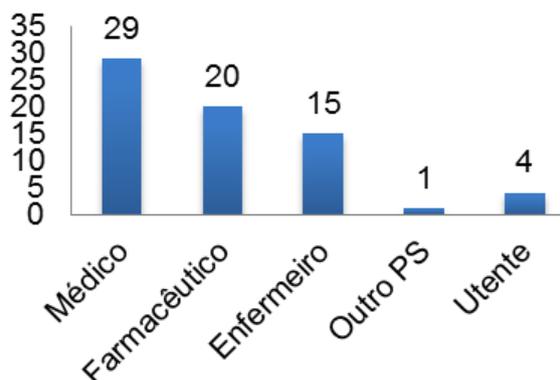
Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 69 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Julho e 30 de setembro de 2015. As Figuras dispostas na página seguinte apresentam a distribuição das notificações espontâneas de acordo com o local de origem, o tipo de notificador, a gravidade, o conhecimento prévio, a imputação de causalidade atribuída à relação entre a ocorrência da reação adversa e a exposição ao medicamento suspeito e o grupo terapêutico do medicamento suspeito.

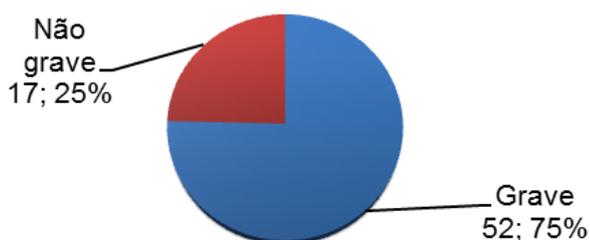
Notificações espontâneas (n) por distrito de origem



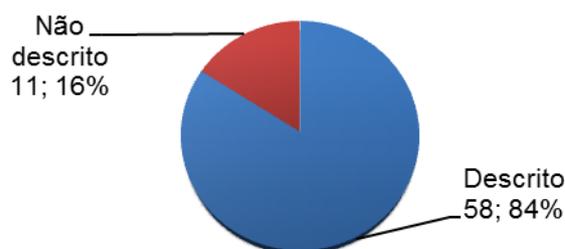
Notificações espontâneas (n) por tipo de notificador



Notificações espontâneas (n) de acordo com a gravidade



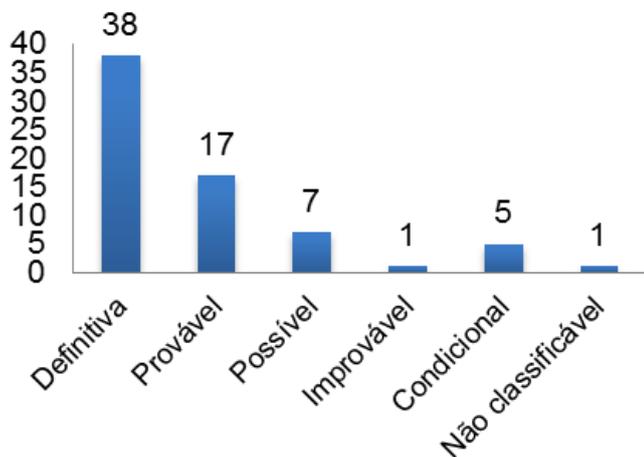
Notificações espontâneas (n) de acordo com o conhecimento prévio



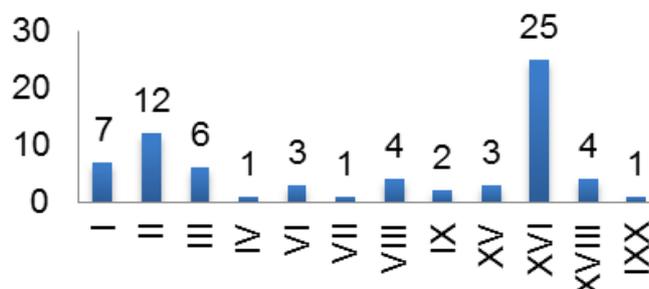
Grave—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

Não descrito—uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito.

Notificações espontâneas (n) por nível de causalidade



Notificações espontâneas (n) por grupo terapêutico



I: Medicamentos anti-infecciosos; II: Sistema Nervoso Central; III: Aparelho cardiovascular; IV: Sangue; VI: Aparelho digestivo; VII: Aparelho geniturinário; VIII: Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas; IX: Aparelho locomotor; X: Medicamentos usados em afeições oculares; XI: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; XII: Vacinas e imunoglobulinas; XIII: Meios de diagnóstico.

Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail ufc@aibili.pt para colocarem questões relacionadas com a segurança de medicamentos. As questões serão respondidas por e-mail e/ou através de publicação nas próximas edições deste boletim.

Como notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos à UFC?

Portal RAM (online)

<https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

<http://www.ufc.aibili.pt/>

Boletins de notificação para imprimir

<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/>

[MEDICAMENTOS USO HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO DE RAM](#)

Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

http://www.aibili.pt/ufc_about.php



Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba - Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

Ficha técnica

Título: FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

Editor: Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Conselho Científico da UFC: Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Isabel Jesus Oliveira, José Cunha-Vaz, Luiz Miguel Santiago, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Tice Macedo.

Coordenação: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

Produção/Edição: Diogo Mendes, Carlos Alves, Ana Penedones.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.