

FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

27 de Janeiro de 2016 | Volume 2, Número 4
4º Trimestre de 2015

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca das novas medidas de segurança referentes à utilização dos medicamentos micofenolato e fingolimod (Gilenya®). A informação de segurança dos medicamentos antirretrovirais e do fumarato de dimetilo (Tecfidera®) foi atualizada. Informa-se ainda sobre os riscos associados à terapêutica com crizotinib (Xalkori®), mirabegron (Betmiga®) e vemurafenib (Zelboraf®). 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 | 6 |
| Atividade científica da UFC | 8 |
| Resultados da atividade da UFC | 8 |
| Q&A | 10 |

Pontos de especial interesse:

- ◆ Micofenolato - novas medidas para evitar o uso na gravidez.
- ◆ Medicamentos antirretrovirais (VIH) - atualização das recomendações
- ◆ Tecfidera® (fumarato de dimetilo) - atualização das recomendações.
- ◆ Gilenya® (fingolimod) - novas recomendações de segurança.
- ◆ Vacinas contra o papiloma vírus humano - conclusão da revisão de segurança
- ◆ Xalkori® (crizotinib): risco de insuficiência cardíaca.
- ◆ Betmiga®▼ (mirabegron): risco de hipertensão severa e eventos cerebrovasculares e cardíacos associados.
- ◆ Zelboraf®▼ (vemurafenib): risco de aumento de toxicidade da radioterapia.

Notas de Segurança

Micofenolato - novas medidas para evitar o uso na gravidez

O Comitê dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) adotou as recomendações do Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) decorrentes da avaliação de segurança dos medicamentos contendo micofenolato e recomenda que estes não sejam utilizados durante a gravidez, a não ser na ausência de alternativas terapêuticas adequadas.

Esta advertência surge na sequência da avaliação dos Relatórios Periódicos de Segurança destes medicamentos que concluiu existir evidência do risco de anomalias congénitas e abortos espontâneos quando existe exposição a estes medicamentos durante a gravidez.

Apesar de a informação do medicamento já conter advertências e precauções relativas ao uso na gravidez, esta informação será reforçada e atualizada para conter novas contraindicações e recomendações.

O micofenolato é um imunossupressor usado em doentes transplantados para prevenir a rejeição aguda do transplante renal, cardíaco ou hepático.

Recomendações para o profissional de saúde:

- O micofenolato tem um efeito teratogénico confirmado, estando associado ao aumento da taxa de aborto espontâneo e malformações congénitas, quando comparado com outros imunossupressores;
- Este fármaco não deve ser usado durante a gravidez, a não ser na ausência de alternativa;
- Oito a 10 dias antes de se iniciar o tratamento com micofenolato deve ser excluída a possibilidade de existência de uma gravidez;
- O micofenolato não deve ser utilizado por mulheres em idade fértil a não ser que esteja a ser usada contraceção efetiva, com o uso simultâneo de dois métodos contraceptivos antes, durante e até 6 semanas após o fim do tratamento;
- Os homens sexualmente ativos (incluindo os vasectomizados) devem usar preservativo durante as relações sexuais enquanto estiverem a tomar micofenolato e também durante os 90 dias posteriores à interrupção da sua utilização. Recomenda-se ainda que as suas parceiras utilizem outro método contraceptivo adicional durante o mesmo período;
- Os doentes devem ser avisados de que não devem doar sangue durante e até 6 semanas após o fim do tratamento;
- Os doentes devem ser avisados de que não devem doar esperma durante e até 90 dias após o fim do tratamento.

Adaptado de *Circular Informativa n.º 181/CD/55.20.001. Infarmed*

Medicamentos antirretrovirais (VIH) - atualização das recomendações

O Comitê dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) adotou as recomendações do Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) sobre o risco de lipodistrofia e de acidose láctica associado a medicamentos indicados para o tratamento das infeções pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH).

Recomendações para o profissional de saúde:

- Esta revisão da informação de segurança não identificou novos riscos ou preocupações; os doentes devem ser informados de que a informação prévia sobre o risco de alterações da gordura corporal e acidose láctica já não é considerada relevante.

Adaptado de *Circular Informativa n.º 182/CD/55.20.001. Infarmed*

Tecfidera® (fumarato de dimetilo) - atualização das recomendações

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) emitiu uma nova recomendação para minimizar o risco de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) em doentes com esclerose múltipla tratados com Tecfidera® (fumarato de dimetilo).

A PML é uma infeção cerebral rara causada pelo vírus John Cunningham (JC). Este vírus é muito comum na população, mas é normalmente inofensivo. No entanto, em pessoas cujo sistema imunitário está comprometido pode levar ao aparecimento de PML, com sintomas que podem ser semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla e que pode resultar em incapacidade grave ou morte.

Até à data, ocorreram 3 casos de PML em doentes tratados com Tecfidera® (e não tratados anteriormente com outros medicamentos associados ao risco de PML). Estes casos ocorreram após o tratamento prolongado em doentes com níveis muito baixos de linfócitos durante um período prolongado.

A EMA iniciou esta revisão de segurança em novembro de 2014 após a notificação do primeiro caso de PML. A EMA também analisou os casos de PML ocorridos com outros medicamentos contendo fumarato de dimetilo usados no tratamento da psoríase.

Recomendações para o profissional de saúde:

- Antes de iniciar o tratamento com Tecfidera®, deve ser realizado um hemograma completo, incluindo uma contagem de linfócitos, e uma ressonância magnética (de preferência em 3 meses) para referência; durante a terapêutica, devem ser realizados hemogramas a cada 3 meses;
- Se, durante o tratamento, a contagem de linfócitos baixar para níveis inferiores a $0,5 \times 10^9/L$ durante 6 meses, deve ser avaliada a relação benefício/risco da continuação do tratamento com Tecfidera®;
- Se o tratamento for continuado em doentes com linfopenia prolongada intensa, estes doentes devem ser considerados como tendo um risco acrescido de PML e devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de novas disfunções neurológicas (por exemplo, disfunção motora, cognitiva ou sintomas psiquiátricos);
- Se o tratamento for descontinuado, a contagem de linfócitos deve ser monitorizada até à recuperação.
- Em caso de suspeita clínica de PML, deve realizar-se uma ressonância magnética para diagnóstico, o tratamento deve ser suspenso de imediato e devem ser consideradas novas avaliações;
- A PML só pode ocorrer na presença de infeção pelo vírus JC. Caso seja realizado um teste ao anticorpo anti-JC, deve ser considerado que a influência de linfopenia na precisão desses testes não foi previamente estudada em doentes tratados com Tecfidera®. Um resultado negativo (na presença de contagem normal de linfócitos) não exclui a possibilidade de infeção subsequente pelo vírus JC;
- Não existem estudos de eficácia e segurança em doentes que interrompem outras medicações para iniciar Tecfidera®. A contribuição da terapia imunossupressora anterior para o desenvolvimento da PML em doentes tratados com Tecfidera® é desconhecida. Quando se muda a terapêutica anterior para Tecfidera®, deve ser considerado o tempo de semi-vida e modo de ação dessa terapêutica, para evitar um efeito imunológico aditivo, e reduzir o risco de reativação da doença.

Gilenya® (fingolimod) - Novas recomendações de segurança

Na sequência da revisão dos dados de segurança relativos ao medicamento Gilenya®, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) emitiu novas recomendações para os profissionais de saúde e doentes. As recomendações agora emitidas pretendem minimizar os riscos de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) e basalioma em doentes tratados com este medicamento.

A PML é uma infeção viral rara no cérebro, causada pelo vírus John Cunningham (JC), e que pode originar incapacidade grave e morte. O basalioma é um tipo de cancro da pele, de crescimento lento.

O Gilenya® é um medicamento indicado no tratamento da esclerose múltipla. A substância ativa fingolimod reduz a atividade do sistema imunitário, pelo que os doentes tratados com este medicamento podem estar mais sujeitos a desenvolver determinadas doenças e infeções, como a PML e alguns tipos de cancro. Até à data, foram notificados 3 casos de PML em doentes tratados com Gilenya® e que não tinham recebido tratamento prévio com natalizumab (outro medicamento imunossupressor) e 151 casos de basalioma.

A EMA recomenda, por isso, que os doentes em tratamento com Gilenya® sejam avaliados, antes e durante o tratamento, para possibilitar a identificação precoce de sinais e sintomas relacionados com PML ou basalioma.

O Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo do medicamento Gilenya® serão atualizados com esta nova informação.

Recomendações para o profissional de saúde:

- Antes do início do tratamento, deve ser realizada uma ressonância magnética (até três meses antes) para servir de referência. Nas ressonâncias magnéticas de rotina (efetuadas de acordo com as normas locais), deve verificar-se a existência de lesões sugestivas de PML;
- Em caso de suspeita de PML, deve ser efetuada uma ressonância magnética de imediato e o tratamento com Gilenya® deve ser suspenso até que se exclua a possibilidade de infeção;
- A PML apenas pode ocorrer na presença de infeção pelo JV. Se for realizado um teste para determinação da presença de anticorpos anti-JV, deve considerar-se que a influência da linfopenia na precisão dos resultados não foi estudada em doentes tratados com Gilenya®. Se o resultado desta análise for negativo, não se pode excluir a possibilidade de uma infeção subsequente por JV;
- O medicamento Gilenya® é agora contraindicado em doentes com basalioma;
- A avaliação da pele dos doentes deve ser realizada, antes do início do tratamento e, pelo menos, uma vez por ano, enquanto o doente estiver em tratamento com Gilenya®, para permitir a identificação precoce de eventuais lesões na pele;
- Em caso de suspeita de basalioma, os doentes devem ser encaminhados para um dermatologista;
- Os doentes devem ser informados sobre os sinais mais frequentes de basalioma (nódulos na pele, manchas ou feridas abertas de difícil cicatrização) e à necessidade de consultar o médico, caso estes ocorram.
- Os doentes e os seus cuidadores devem ser informados sobre os sinais e sintomas sugestivos de PML (alterações de humor ou comportamento, lapsos de memória, problemas na fala e na comunicação) bem como a necessidade de consultar o médico no caso de agravamento da doença ou de surgimento de novos sintomas.

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

A EMA concluiu a revisão de segurança das vacinas contra o papiloma vírus humano (HPV), na sequência de notificações de duas síndromes - síndrome de dor regional complexa (SDRC) e síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP) - confirmando a recomendação que não existem evidências que suportem a relação causal entre a administração das vacinas e o desenvolvimento de SDRC e STOP.

Estas vacinas são usadas para prevenir o cancro do colo do útero, responsável por dezenas de milhares de mortes por ano na Europa, assim como outros tipos de cancros e complicações causadas pelo vírus HPV. O benefício destas vacinas continua a ser superior aos riscos, não existindo razões para qualquer alteração ao seu modo de utilização.

A SDRC produz dor de longa duração que afeta geralmente apenas um membro; a STOP está associada a um aumento na frequência cardíaca na posição vertical (não associada a hipotensão ortostática) em conjunto com vários sintomas, incluindo tonturas, fraqueza, dor, sensação de mal-estar e fadiga. Os sintomas de SDRC e, em especial, de STOP podem sobrepor-se a outras patologias, como a síndrome de fadiga crónica (SFC), também conhecida por encefalomielite miálgica.

A revisão não encontrou evidência de que a ocorrência destas síndromes em indivíduos vacinados fosse diferente do esperado nos respetivos grupos etários, mesmo tendo em consideração a possível subnotificação.

Foi também verificado que muitas das notificações tinham características de SFC e alguns doentes tinham diagnóstico de STOP e SFC. Os resultados de um estudo, que demonstraram não haver evidência de relação entre a vacinação e a SFC, foram também relevantes.

Adaptado de *Circular Informativa N.º 192/CD/550.20.001. Infarmed*

Xalkori® (crizotinib): risco de insuficiência cardíaca

Uma revisão de segurança do crizotinib com base em informação de ensaios clínicos e casos decorrentes da prática clínica concluiu que existe um risco de insuficiência cardíaca associado à utilização de crizotinib.

Xalkori® é um medicamento que contém crizotinib. Xalkori® está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, com cinase do linfoma anaplásico (ALK) - positivo, previamente tratados.

Dos 1669 doentes com CPNPC com ALK positivo que receberam crizotinib durante os ensaios clínicos, 19 (1,1%) apresentaram insuficiência cardíaca de qualquer grau, 8 (0,5%) doentes insuficiência cardíaca de graus 3 ou 4, e 3 (0,2%) doentes faleceram.

Na experiência pós-comercialização, estima-se que mais de 14 700 doentes tenham recebido crizotinib, tendo sido notificados 40 casos de insuficiência cardíaca. A maior parte ocorreu durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificadas 15 mortes associadas àqueles casos. Foram identificados 7 casos em que os sintomas de insuficiência cardíaca desapareceram após a descontinuação de crizotinib; em 3 dos casos houve reaparecimento após reintrodução de crizotinib.

Adaptado de *Drug Safety Update vol 9 issue 3, November 2015: 1.*

Alertas de Segurança

Betmiga®▼ (mirabegron): risco de hipertensão severa e eventos cerebrovasculares e cardíacos associados

Mirabegron está agora contraindicado em doentes com hipertensão severa não controlada.

Mirabegron (Betmiga▼) é um agonista potente e seletivo dos recetores adrenérgicos beta-3 indicado no tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH).

Risco de hipertensão severa

Uma revisão dos dados de segurança disponíveis para o mirabegron levou a que se tomassem novas medidas para reduzir o risco de hipertensão severa. A associação entre a utilização de mirabegron e o aumento da pressão arterial é conhecida. No entanto, têm sido reportados casos de hipertensão severa, que incluem crise hipertensiva associada a eventos cerebrovasculares e cardíacos (nomeadamente acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral) – alguns com uma relação temporal inequívoca com a utilização de mirabegron.

Nova contraindicação

Mirabegron está contraindicado em doentes com hipertensão severa não controlada (pressão arterial sistólica ≥ 180 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg).

Hipertensão de estadio 2

Os dados acerca da utilização de mirabegron em doentes com hipertensão de estadio 2 (i.e., pressão arterial sistólica ≥ 160 mm Hg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) são limitados e, portanto, a sua utilização deve ser feita com precaução neste grupo de doentes.

Precauções de utilização em outros subgrupos de doentes

A utilização de mirabegron não é recomendada em doentes com insuficiência renal grave (i.e., TFG 15-29 ml/min/1,73 m²) ou em doentes com insuficiência hepática moderada (i.e., Child-Pugh Classe B) que também estão a tomar inibidores potentes do citocromo P450 3A tais como itraconazol, cetoconazol, ritonavir ou claritromicina.

A dose de mirabegron em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (i.e., TFG 30-89 ml/min/1,73 m²) ou com insuficiência hepática ligeira (i.e., Child-Pugh Classe A) que também estão a tomar inibidores potentes do citocromo P450 3A deve ser reduzida para 25 mg uma vez por dia.

Recomendações para o profissional de saúde:

- Mirabegron é contraindicado em doentes com hipertensão severa não controlada (pressão arterial sistólica ≥ 180 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg);
- A pressão arterial deve ser avaliada antes de se iniciar o tratamento e monitorizada regularmente durante o tratamento, especialmente em doentes com hipertensão.

Zelboraf® ▼ (vemurafenib): risco de aumento de toxicidade da radioterapia

O profissional de saúde deve estar ciente do risco de aumento da toxicidade da radiação com vemurafenib quando administrado antes, durante ou após a radioterapia.

O vemurafenib (Zelboraf ▼) é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático, positivo para a mutação BRAF V600.

Uma revisão dos dados de segurança disponíveis concluiu que o vemurafenib pode potenciar a toxicidade da radiação. Nos ensaios clínicos de fase III (1) e de fase IV, cerca de 1 em cada 20 doentes teve uma lesão relacionada com a radiação, incluindo radiorreativação e sensibilização à radiação.

Foram notificados casos de radiorreativação e sensibilização à radiação em doentes tratados com radiação quer antes, durante ou após tratamento com vemurafenib. A maioria dos casos foram de natureza cutânea mas alguns casos que envolveram órgãos viscerais foram fatais. A maioria dos doentes tinha recebido doses de radiação ≥ 2 Gy/dia.

Radiorreativação

Os casos de radiorreativação foram confinados à área previamente irradiada. A maioria dos casos (5 de 8) afetaram a pele, apesar de 2 casos terem envolvido o pulmão e um a bexiga. As reações cutâneas incluíram lesões eczematosas, vesiculares e ulcerativas, eritema e hiperqueratose. O tempo médio até à radiorreativação após a administração da dose inicial de vemurafenib foi de 12 dias (intervalo 7-21) para as reações cutâneas, 24 dias para a pneumonite e 1 dia para a cistite.

Sensibilização à radiação

A maioria dos casos de sensibilização à radiação (9 de 12) envolveu a pele, embora tenha havido um caso com envolvimento do esófago, um do fígado e outro do reto. A natureza de sensibilização à radiação da pele foi semelhante ao observado em reações cutâneas por radiorreativação. Com exceção de um caso, o vemurafenib foi administrado concomitantemente à radioterapia ou num prazo de 3 dias após a radioterapia. O tempo médio até ao início da reação após o início da radioterapia ou da administração de vemurafenib foi de 10 dias (intervalo 3-27).

Referência:

1. Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.

Recomendações para o profissional de saúde:

- O vemurafenib deve ser utilizado com precaução quando administrado antes, durante ou após a radioterapia e os médicos devem estar cientes do risco de aumento da toxicidade da radiação.

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Congressos Científicos

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) apresentaram, no último trimestre, quatro estudos de investigação em farmacovigilância e segurança de medicamentos nos congressos de duas sociedades científicas internacionais (ISOP: *International Society of Pharmacovigilance*; ISPOR: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*). Os títulos dos estudos e as ligações ao texto integral são apresentadas em baixo.



15th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance (ISoP 2015), in Prague, Czech Republic, October 27-30.

Poster. Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel Marques F. Ocular adverse drug events: analysis of spontaneous reports from a Portuguese regional pharmacovigilance database. http://www.aibili.pt/communication_details.php?ID=771

Poster. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. Number needed to harm as a tool for post-marketing drug safety evaluation: a pilot study with thiazolidinediones. www.aibili.pt/communication_details.php?ID=772

Poster. Mendes D, Dias P, Alves C, Batel Marques F. Antibiotics-induced liver injury: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. http://www.aibili.pt/publication_details.php?ID=773



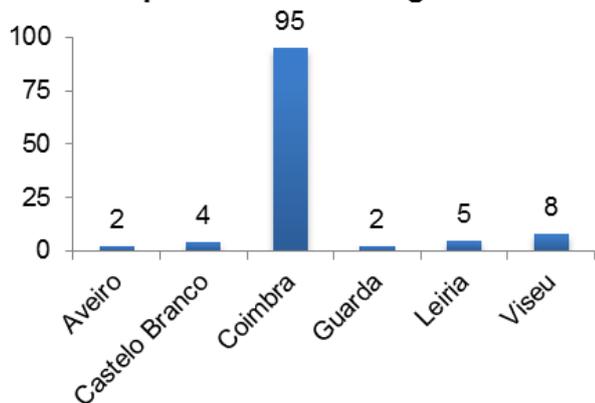
18th Annual European Congress ISPOR, Milan, Italy (November 7-11, 2015).

Poster. Batel-Marques F, Penedones A, Alves C, Mendes D. Costs of Adverse Drug Events: Systematic Review. <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/58938>

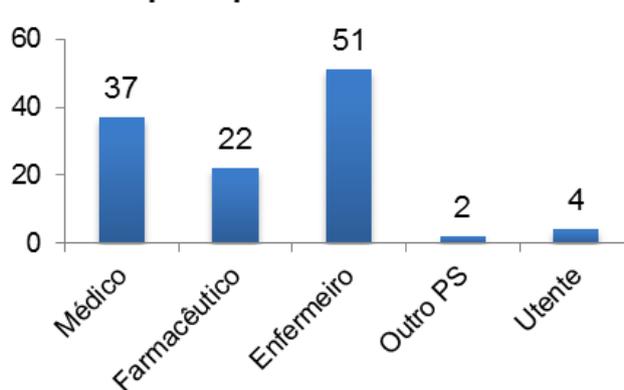
Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 116 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Outubro e 31 de Dezembro 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.

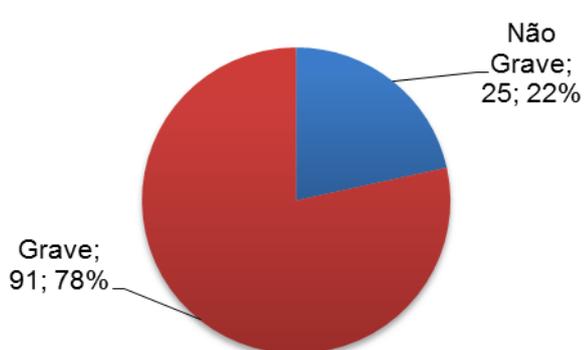
Notificações espontâneas (n) por distrito de origem



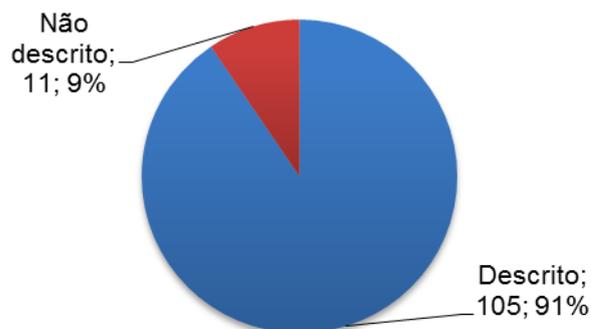
Notificações espontâneas (n) por tipo de notificador



Notificações espontâneas (n) de acordo com a gravidade



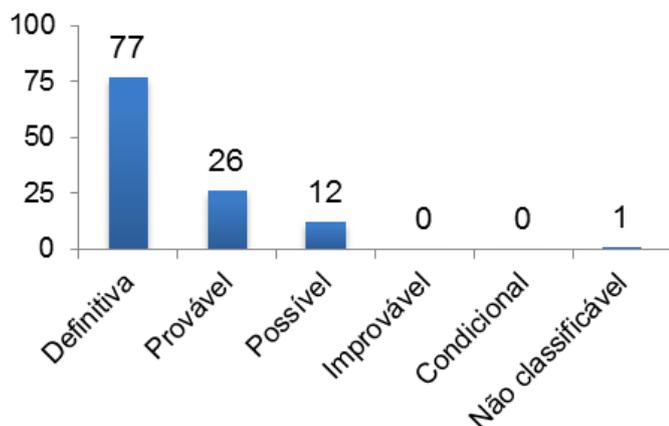
Notificações espontâneas (n) de acordo com o conhecimento prévio



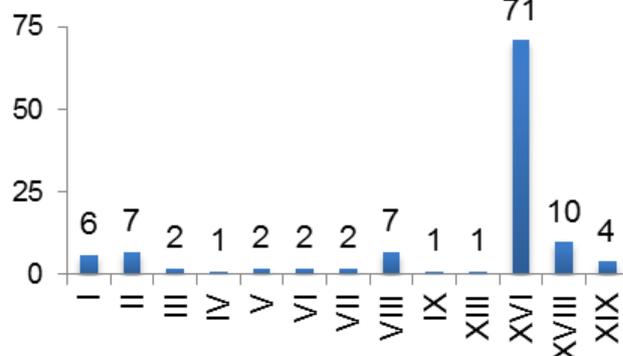
Grave—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

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; V: Aparelho respiratório; VI: Aparelho digestivo; VII: Aparelho geniturinário; VIII: Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas; IX: Aparelho locomotor; XIII: Medicamentos usados em afeções cutâneas; XVI: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; XVIII: Vacinas e imunoglobulinas; XIX: 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.

Diretor: Tice Macedo

Produção: Ana Penedones, Diogo Mendes, Carlos Alves.

Coordenação da UFC: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

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

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.