

## Características Fenotípicas da Hipertensão Arterial Resistente na População Brasileira

*Phenotypic Characteristics of Resistant Hypertension in the Brazilian Population*

Ana Paula Cabral de Faria<sup>1</sup>, Andréa Rodrigues Sabbatini<sup>1</sup>, Antonio Coca<sup>2</sup>, Heitor Moreno<sup>1</sup>

Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),

Campinas, SP - Brasil<sup>1</sup>; Instituto de Medicina e Dermatologia, Hospital Clínico (IDIBAPS), Universidade de Barcelona, Barcelona - Espanha<sup>2</sup>

### Resumo

Hipertensão resistente (HAR) é definida como a pressão arterial que permanece acima da meta pressórica, apesar do uso de três classes de anti-hipertensivos em doses otimizadas, sendo um deles um diurético. Além disso, são considerados também hipertensos resistentes os pacientes que usam quatro ou mais classes e possuem suas pressões controladas. Embora essa definição seja útil na categorização de um maior grupo de resistentes, visto esses dois subgrupos compartilharem alto risco cardiovascular, algumas importantes particularidades clínicas e fisiopatológicas necessitam ser mais bem avaliadas antes de resistentes controlados e não controlados pertencerem ao mesmo grupo. Foram comparadas algumas características cardiovasculares nesses dois subgrupos de hipertensos resistentes. Embora algumas semelhanças, o subgrupo HRNC apresenta fenótipos cardiovasculares com pior prognóstico como maior rigidez vascular e hipertrofia ventricular esquerda, além de função endotelial mais prejudicada e menor queda de pressão arterial no período noturno, entre outras. Frente às diferenças, o subgrupo HRNC está associado à maior risco cardiovascular, podendo ser considerado mais resistente ao tratamento anti-hipertensivo. Além da importância de melhor prevenção e tratamento da HAR com medidas de identificar precocemente os fatores de risco e otimizar a terapia farmacológica, algumas implicações clínicas devem ser consideradas na abordagem de pacientes controlados e não controlados como semelhantes ao grupo de resistentes.

### Introdução

A hipertensão arterial resistente (HAR) é considerada aquela em que, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima da meta (140/90 mmHg), a despeito de tratamento não farmacológico e farmacológico

### Palavras-chave

Hipertensão resistente; hipertensão refratária; população; Brasil.

**Correspondência:** Heitor Moreno •

Jasmin, 850, ap 33, Primavera, CEP 13087-460, Campinas-SP, Brasil

E-mail: hmoreno@uol.com.br, hmoreno@cardiol.br

Artigo recebido em 26/07/12, revisado em 03/12/12, aceito em 03/12/12.

DOI: 10.5935/abc.20130100

otimizado tríplice instituído, incluindo diurético<sup>1,2</sup>. Além disso, foram incluídos à definição, pacientes que apresentam pressão arterial (PA) controlada, mas que necessitam de quatro ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos<sup>1,2</sup>. Embora essa definição possa ser útil para abordar o grupo abrangente de hipertensos resistentes ao tratamento anti-hipertensivo, foram demonstradas que algumas importantes características clínicas diferem entre os subgrupos controlados (HRC) e não controlados (HRNC)<sup>3,4</sup>. Dessa forma, achados recentes sugerem que rigidez arterial, hipertrofia cardíaca, concentração plasmática de aldosterona elevada, hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial, obesidade e alteração de adipocinas plasmáticas podem estar relacionados à causa da HAR<sup>3,5-7</sup>.

Uma vez que a hipertensão arterial é uma doença multifatorial e poligênica, é possível também que haja diferenças nos fenótipos cardiovasculares referentes aos subgrupos HRC e HRNC na população brasileira. Essas diferenças nos subgrupos alertam para melhor avaliação desses pacientes quando incluídos como pertencentes ao mesmo grupo de resistentes ao tratamento anti-hipertensivo.

### Considerações gerais

De maneira geral, pode-se afirmar que a pressão arterial (PA) permanece elevada em hipertensos resistentes por causa da elevação persistente da PA sistólica (PAS)<sup>1,2</sup>. A disparidade no controle da PAS quando comparada com a PA diastólica (PAD) aumenta com a idade, chegando ao máximo em indivíduos com mais de 75 anos<sup>3</sup>. Dessa forma, conclui-se que a idade avançada é um dos principais fatores relacionados à dificuldade de obtenção de valores de PA adequados ou ditos “normais”. Paralelamente a essa observação, o estudo de Framingham encontrou correlação entre dificuldade de controle da PA e presença de níveis basais elevados de pressão sistólica<sup>4</sup>. Outros dois fortes preditores de insucesso no controle da hipertensão arterial são a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e de obesidade, sendo este último mais associado à dificuldade de controle da PAD<sup>1,2</sup>. De maneira bastante clara, também as altas taxas de ingestão de sódio<sup>5</sup>, doença renal crônica (creatinina sérica > 1,5 mg/dL), diabetes, raça negra e sexo feminino completam o quadro de características clínicas associadas à dificuldade de “normalização” da PA<sup>1,2</sup>.

Mais recentemente, outras condições vêm sendo associadas a essa síndrome, tais como: a) presença de lesões silenciosas e precoces<sup>6</sup> em órgãos-alvo da doença hipertensiva, como a microalbuminúria<sup>7</sup>, a HVE<sup>8,9</sup>, a síndrome da apneia obstrutiva do sono<sup>10-13</sup> e a síndrome

metabólica<sup>14</sup>. Embora para as duas últimas condições citadas, relações entre causa e efeito com a hipertensão arterial resistente (HAR), ainda não estejam totalmente definidas, alguns estudos têm apontado mecanismos comuns entre obesidade, síndrome metabólica, diabetes, distúrbios do sono e atividade inflamatória em hipertensos, de uma forma geral<sup>15,16</sup>.

Recentemente, verificou-se associação entre teste de *screening* positivo para hipercortisolismo com diabetes, idade avançada e padrão *non-dipper* em uma população de hipertensos resistentes<sup>17</sup>. Além disso, pacientes com HAR com diabetes tipo 2 (DM2) apresentam maior grau de disfunção autonômica associada a níveis mais elevados de índice de massa corporal (IMC) e níveis plasmáticos reduzidos de adiponectina<sup>18</sup>. Finalmente, a presença de níveis plasmáticos elevados de aldosterona tem sido apontada como relevante para o insucesso do controle da PA<sup>19</sup>, a qual parece estar associada à atividade simpática em HAR com e sem DM2<sup>20</sup>, justificando a reintrodução da espironolactona, um antagonista de receptores de aldosterona, ao arsenal terapêutico anti-hipertensivo<sup>21</sup>. Entretanto, estudo retrospectivo recente, que comparou maiores populações de hipertensos resistentes controlados (HRC) e não controlados (HRNC), não confirmou as diferenças referentes aos níveis de aldosterona plasmática ou urinária<sup>22</sup>. Segundo os autores, esses dados sugerem que os HRNC não apresentam como característica excesso de aldosterona ou maior retenção líquida quando comparados aos HRC. Por outro lado, esses achados reforçam a importância das diferenças fenotípicas cardiovasculares como responsáveis pela não obtenção de níveis ideais de pressão arterial nessa condição.

Em seu conjunto, todas as características clínicas e laboratoriais citadas acima têm papel crucial na manutenção de níveis elevados de pressão arterial em certa parcela da população geral dos pacientes hipertensos. Essa dificuldade em obter-se níveis de PA adequados, mesmo frente ao tratamento com três fármacos anti-hipertensivos, inclusive um diurético, vinha sendo chamada, há mais de quatro décadas, indistintamente de hipertensão refratária ou hipertensão resistente. Mas, como recentemente relatado em comentário editorial<sup>23</sup>, os termos “resistente” e “refratário” não são sinônimos.

#### A introdução do conceito de HAR controlada na literatura

No entanto, em 2008, as diretrizes da American Heart Association (AHA) estabeleceram o termo “hipertensão resistente” como nomenclatura ideal e a definiu como a condição na qual, indivíduos hipertensos, apesar do uso de três anti-hipertensivos de classes diferentes, sendo um deles diurético, em doses plenas, e com boa adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, não atingem a meta pressórica estabelecida<sup>1,2</sup>. Essa importante publicação também incluiu pacientes que tenham a pressão arterial controlada, mas necessitando quatro ou mais classes de anti-hipertensivos para a obtenção da meta, como sendo também hipertensos resistentes. A inclusão desses HRC foi justificada pelos autores devido a ter risco cardiovascular tão alto quanto os ditos HRNC, e porque se supõem que os mesmos tenham previamente

sido medicados com três classes de anti-hipertensivos, sem sucesso, antes de passarem a tomar quatro ou mais classes desses fármacos.

Embora compreendendo essas razões, alguns pontos relevantes deveriam ter sido levantados antes da adição dos hipertensos controlados ao grupo de pacientes hipertensos que definitivamente não respondem ao tratamento. Como visto acima, pacientes com HAR não responsivos ao tratamento apresentam algumas características comuns como idade avançada, obesidade, disfunção renal, níveis elevados de aldosterona plasmática, distúrbios do sono e lesões silenciosas em órgãos-alvo<sup>6</sup>, entre outras. Por exemplo, desconhecia-se se essas características eram semelhantes entre os HRC e HRNC. Também, era desconhecido se algumas características fenotípicas vasculares, como, por exemplo, disfunção endotelial, rigidez vascular, espessura de paredes arteriais e pressão de pulso seriam semelhantes ou não entre eles. Recentemente, levando em consideração as questões citadas acima, comparamos algumas características clínicas e cardiovasculares nesses dois subgrupos de hipertensos resistentes. Além da simples observação de possíveis diferenças, as respostas a essas questões poderiam nos ajudar a “descobrir” o que faz os hipertensos resistentes (não controlados) serem refratários ao tratamento<sup>24</sup>.

#### Fenótipos cardiovasculares na hipertensão resistente

Estudamos<sup>24</sup> 90 pacientes com HAR que foram divididos em HRC (controlados, n=43) e HRNC (não controlados, n=47), de acordo com o AHA *Statement for Resistant Hypertension* – 2008. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações de medidas de pressão de consultório, monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA), velocidade de onda do pulso arterial (VOP), ecocardiografia bidimensional, atividade plasmática da renina (APR) e concentração de aldosterona plasmática (CAP) para determinação da razão CAP/APR (RAR). Como esperado, valores elevados de PAS e PAD foram encontrados no grupo HRNC assim como os valores de pressão de pulso (PP). O IMC, CAP e RAR mostraram-se mais elevados nos HRNC. Além disso, a prevalência de valores elevados de RAR foi de 21% e 4% nos grupos HRNC e HRC, respectivamente. O perfil lipídico, a glicemia de jejum e o *clearance* de creatinina apresentaram valores semelhantes entre os dois subgrupos de indivíduos com HAR. A avaliação de outros fenótipos cardiovasculares nos mostrou que o subgrupo HRNC apresentou valores maiores de espessura íntima-média de carótidas e de velocidade de pulso carotídeo, demonstrando que os níveis não controlados da PA estão associados a maior espessura e rigidez de artérias nesses sujeitos<sup>25</sup>. A regressão linear multivariada mostrou que a VOP era dependente da idade em pacientes com HAR, mas para qualquer idade estudada, artérias mais rígidas foram observadas no subgrupo com HRNC. O índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) também foi maior no subgrupo HRNC. A seguir, também foram analisados os padrões de ritmo circadiano da pressão arterial e a função vascular (dependente e independente do endotélio) nesses pacientes<sup>26</sup>. A queda na PAS e PAD no período de sono foi

menos pronunciada no subgrupo HRNC que nos pacientes com HRC assim como a vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) mostrou-se significativamente mais prejudicada nesse mesmo subgrupo ( $5,9 \pm 2,3\%$  versus  $7,1 \pm 1,5\%$ ;  $P < 0,0001$ ). Também observamos nítida correlação entre redução da PA no período noturno e diminuição da função endotelial em ambos os subgrupos HRC e HRNC, sendo isso mais importante no subgrupo HRNC. Na avaliação de hormônios do tecido adiposo, os indivíduos com HRNC apresentaram níveis de leptina plasmática associados a elevados níveis pressóricos (PAS e PAD) e aldosterona quando comparados com HRC e hipertensos leve-moderados<sup>27</sup> (Tabela 1).

### Implicações

Algumas implicações clínicas devem ser levadas em consideração: primeiramente, ao menos em parte, a prevalência de HAR no mundo ocidental não deve ser tão alta quanto se supõe. A inclusão dos assim chamados “resistentes controlados” como proposto pelo *AHA Statement*, em 2008, superestimou os atuais dados de prevalência da HAR. Provavelmente, muitos desses HRC tomando quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos não eram incontroláveis com três classes de anti-hipertensivos, mas foram colocados sob esse regime de múltiplos fármacos porque seus médicos escolheram a racional opção de combinar muitos anti-hipertensivos, em doses baixas, em vez de tentar otimizar o tratamento

apenas aumentando as doses das drogas já em uso. De fato, estudo conduzido por Acelajado e cols.<sup>22</sup>, mostrou que, de 304 pacientes encaminhados por HAR, somente 29 (9,5%) permaneceram refratárias ao tratamento<sup>22</sup>.

Em segundo lugar, todas as diferenças acima apontadas entre os subgrupos HRC e HRNC podem constituir fatores que contribuem para que o subgrupo HRNC seja mais resistente ao tratamento anti-hipertensivo, dessa forma constituindo o substrato para o desenvolvimento de níveis pressóricos não controláveis. Esses dados sugerem que, frente às importantes diferenças aqui mostradas entre HRC e HRNC, este último subgrupo esteja exposto a maior risco cardiovascular. Nós gostaríamos de afirmar que essas diferenças, em seu conjunto, podem refletir um pior prognóstico cardiovascular para esse subgrupo, mas essa hipótese precisa ser testada em estudos prospectivos desenhados especificamente para desfechos clínicos primários.

Finalmente, a importância da identificação precoce desses fatores de risco na população geral de hipertensos, associada à adoção de mudanças rigorosas de estilo de vida e a instituição de tratamento farmacológico adequado constituem medidas óbvias para se evitar o aumento crescente na prevalência da HAR. Por outro lado, investigadores devem estar atentos ao incluir hipertensos resistentes controlados em seus estudos, especialmente naqueles em que o objetivo for analisar a relação entre hipertensão resistente e polimorfismos genéticos relacionados à doença. Resultados negativos podem ser

**Tabela 1 – Características gerais dos subgrupos HRNC e HRC**

	HRNC (n= 47)	HRC (n= 43)
Sexo feminino (%) (n)	61,7 (29)	65,1 (28)
Idade (anos)	59 ± 7,8	56 ± 6,8
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	32 ± 2,1*	28 ± 1,5
Número de classes de anti-hipertensivos	4,9*	4,3
PA sistólica (mmHg)	171 ± 10,2*	134 ± 5,8
PA diastólica (mmHg)	105 ± 14*	81 ± 8,1
Pressão de pulso (mmHg)	68 ± 9,7*	56 ± 6,7
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	179 ± 49,2*	140 ± 30,1
Espessura médio-intimal da carótida (mm)	1,2 ± 0,3*	1,1 ± 0,5
CF-Velocidade de onda de pulso (m/s)	12,8 ± 0,8*	11,9 ± 1,0
Dilatação braquial mediada pelo fluxo (%)	5,9 ± 2,3* (n = 26)	7,1 ± 1,5 (n = 40)
Queda da PA sistólica (%)	1,9 ± 1,6* (n = 26)	4,9 ± 1,7 (n = 40)
Queda da PA diastólica (%)	7,5 ± 1,8* (n = 26)	10,9 ± 1,8 (n = 40)
Conc. aldosterona plasmática (ng dl <sup>-1</sup> )	24,4 ± 3,2*	19,7 ± 2,6
Ativ. de renina plasmática (ng ml <sup>-1</sup> per h)	2,3 ± 1,1*	5,5 ± 1,1
Razão aldosterona/renina (ng dl <sup>-1</sup> per ng ml <sup>-1</sup> per h)	22,9 ± 8,6*	4,3 ± 3,9
Leptina (ng/mL)	38,2 ± 21,4* (n = 41)	19,6 ± 8,7 (n = 39)

HRNC: hipertensão resistente não controlada; HRC: hipertensão resistente controlada; PA: pressão arterial; VE: ventrículo esquerdo; CF: carótida femoral; \* $p < 0,05$  versus HRC.

decorrentes da mistura de indivíduos com HRNC e HRC, o que pode reduzir a chance de se obter associações claras entre alguns polimorfismos e hipertensão resistente.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: de Faria APC, Moreno H; Análise e interpretação dos dados: de Faria APC, Sabbatini AR, Coca A, Moreno H; Análise estatística: de Faria APC, Sabbatini AR, Moreno H; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: de Faria APC, Coca A, Moreno H.

## Referências

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
3. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594-9.
4. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404.
5. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
6. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
7. Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens*. 2011;29(10):2014-23.
8. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;50(4):723-8.
9. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J*. 2010;159(5):833-40.
10. Gus M, Silva DN, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Epworth's sleepiness scale in outpatients with different values of arterial blood pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(1):17-24.
11. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
12. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):e40-7.
13. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
14. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(5):401-9.
15. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776-83.
16. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(2):89-95.
17. Martins LC, Conceicao FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(5):967-73.
18. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:24.
19. Ubaid-Girioli S, Souza AL, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Ferreira-Melo S, Coelho OR, et al. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(5):245-52.
20. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Faria AP, Moraes CD, et al. Leptin and aldosterone in sympathetic activity in resistant hypertension with or without type 2 diabetes. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):642-8.
21. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):147-52.
22. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):7-12.
23. Moreno H Jr, Coca A. Resistant and refractory hypertension: Reflections on pathophysiology and terminology. *Blood pressure*. 2012;21(4):209-10.
24. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8.
25. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press* 2012;21(1):31-8.
26. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN, Santos RC, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(11):656-64.
27. de Haro Moraes C, Figueiredo VN, de Faria AP, Barbaro NR, Sabbatini AR, Quinaglia T, et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012 Jul 19 [epub ahead of print].

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Paula Cabral de Faria pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).