Modificação da pressão arterial e do peso corporal em mulheres hipertensas em uso de terapia hormonal: estudo longitudinal de 10 anos

Modification of blood pressure and body weight in hypertensive women using hormone replacement therapy: A longitudinal study of 10 years

Maria Luísa Carbonari[1], Rafaela Pietroski[1], Karen Oppermann[2]

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica é um achado frequente entre mulheres que necessitem terapia hormonal (TH). Os objetivos deste estudo foram verificar as modificações do peso corporal, da pressão arterial sistêmica e dos lipídios em mulheres hipertensas usuárias de TH ao longo do tempo. **Métodos:** Estudo longitudinal prospectivo. Trinta e três mulheres hipertensas com sintomas vasomotores, que consultaram no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Menopausa do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo/ RS, a partir de janeiro de 1993, participaram do estudo. Receberam TH com estrogênio, ou estrogênio + progestogênio, via oral. Foram examinadas a cada seis meses e durante 10 anos. Verificaram-se a idade, peso corporal (kg), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (mmHg), classes de anti-hipertensivos utilizados, glicemia de jejum (mg/dL), colesterol total e frações (mg/dL) e triglicerídeos (mg/dL). Compararam-se os valores basais, aos 5 e 10 anos de seguimento, através de testes pareados. **Resultados:** A idade média foi 48,4 ± 4,8 anos. Houve uma tendência de aumento da PAS aos 5 anos, p=0,054, seguida de uma diminuição aos 10 anos, p=0,003. A PAD diminuiu aos 10 anos, p=0.001. Houve um acréscimo de anti-hipertensivos aos 5 anos de seguimento (p<0,001). As variáveis peso corporal, lipídios e glicemia de jejum não se modificaram ao longo do tempo. **Conclusões:** O uso de TH oral em pacientes hipertensas requer controle e eventual ajuste anti-hipertensivo em 5 anos. Ao longo de 10 anos de uso, a pressão arterial e o peso corporal mantiveram-se estáveis.

UNITERMOS: Menopausa, Hipertensão, Obesidade, Terapia de Reposição de Estrogênios, Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: *High blood pressure is a common finding among women who require hormone replacement therapy (HRT). The aims of this study were to assess changes in body weight, blood pressure, and lipid profile over time in hypertensive women using HRT.* ***Methods:*** *Prospective longitudinal study. Thirty-three hypertensive women with vasomotor symptoms, consulting at the Clinic of Endocrine Gynecology and Menopause of Hospital São Vicente de Paulo in Passo Fundo-RS, as of January 1993 were enrolled. They received estrogen or estrogen + progestogen orally and were examined every six months for 10 years. Age, body weight (kg) , systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (mmHg), classes of antihypertensive drugs used, fasting plasma glucose (mg/dL), total cholesterol and fractions (mg/dL) and triglycerides (mg/dL) were recorded. We compared the baseline values with those at 5- and 10-year follow-up through paired tests.* ***Results:*** *Mean age was 48.4 ± 4.8 years. There was a trend of increase in SBP at 5 years, p = 0.054, followed by a decrease at 10 years, p = 0.003. DBP decreased at 10 years, p = 0.001. There was an increase of antihypertensive drugs at 5 years of follow-up (p < 0.001). Body weight, lipid profile and fasting glucose did not change over time.* ***Conclusions:*** *Over 10 years of use, blood pressure and body weight remained stable. The use of oral HRT in hypertensive patients requires control and possible antihypertensive adjustment at 5 years.*

KEYWORDS: Menopause, High Blood Pressure, Obesity, Estrogen Replacement Therapy, Cardiovascular Diseases.

[1] Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).
[2] Doutora. Médica. Professora na Faculdade de Medicina da UPF.

INTRODUÇÃO

A incidência de doenças cardiovasculares aumenta gradativamente com o envelhecimento da população, sendo que as mulheres tendem a aumentar os fatores de risco cardiovascular mais tardiamente do que os homens (1). O ensaio NHANES III demonstrou que a pressão arterial sistólica (PAS) em mulheres eleva-se gradativamente com a idade, sendo maior do que nos homens apenas aos 70 anos, enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) aumenta gradualmente até os 60 anos, e, após, se mantém estável (2).

Cerca de 80% das mulheres apresentarão hipertensão arterial durante a menopausa, e a incidência aumenta tanto com a idade quanto com o início da fase pós-menopausa, contribuindo com aproximadamente 35% dos eventos cardiovasculares e elevando o risco de doença arterial coronariana em quatro vezes, quando comparada com mulheres normotensas (3).

A privação estrogênica que ocorre no climatério associa-se também a uma piora do perfil lipídico e a uma tendência ao aumento de peso e deposição central de gordura (4). A relação do uso de terapia hormonal de reposição (TH) com o risco cardiovascular vem sendo estudada, uma vez que a menopausa e a doença cardiovascular ocorrem em fases simultâneas da vida da mulher. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi verificar as modificações de peso corporal e da pressão arterial em mulheres hipertensas e que apresentem sintomas climatéricos, em uso de terapia hormonal de reposição, via oral, durante 10 anos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo, com pacientes hipertensas que consultaram no ambulatório de Ginecologia Endócrina e Menopausa do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo/RS, devido a sintomas climatéricos vasomotores, a partir de 1993.

Os critérios de inclusão determinados foram ter idade mínima de 40 anos; diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), controlada por medicamentos; apresentar sintomas vasomotores que interferissem com a qualidade de vida da paciente e ter seguimento mínimo de 10 anos. Os critérios de exclusão foram: carcinoma de mama prévio, história de infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso profundo ou pulmonar.

O tratamento dos sintomas vasomotores consistiu em esquema terapêutico de reposição hormonal com estrogênio exclusivo (E) para as pacientes histerectomizadas e estrogênio associado a progestogênio (E+P) para aquelas com útero intacto, em regimes recomendados pelas sociedades North American Menopause Society (5) e Sociedade Brasileira de Climatério (6), sendo que a manutenção da TH para estas pacientes ocorreu devido à persistência dos sintomas vasomotores ao longo do tempo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo, sob registro número 238/2008, CAAE 2994.0.000.398-08, e autorizado pela Comissão de Pesquisa da instituição local. As participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido no início da pesquisa.

Variáveis do estudo

Na base e durante o seguimento do estudo, foram investigados: idade, o *status* menopáusico (pré-, transição e pós-menopausa), presença de sintomas climatéricos vasomotores, tabagismo e uso de hipolipemiantes. Avaliou-se também se houve reajustes de classes de medicamentos anti-hipertensivos no início do tratamento de reposição hormonal e aos 5 e 10 anos.

Verificou-se peso corporal com balança com escala em 100g, da marca Filizola, modelo 31 IN Filizola – SA, São Paulo, Brasil, e altura (em centímetros), com a paciente no plano de Frankfort. O cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi realizado com o peso, em quilogramas, dividido pela altura ao quadrado, em metros (Kg/m^2), segundo recomendações da Organização Mundial de Saúde (7). A pressão arterial foi medida seguindo as orientações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (8): explicar o procedimento ao paciente e deixá-lo em repouso por pelo menos cinco minutos em ambiente calmo, na posição sentada, pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado, e o braço na altura do coração, livre de roupas. Aferiu-se a pressão sistólica e diastólica em mmHg, sendo a pressão sistólica definida como a ausculta do primeiro som de Korotkoff, e a pressão diastólica como a ausculta do último som de Korotkoff (9).

Exames laboratoriais e mamografia foram solicitados anualmente. A glicemia foi determinada pelo método da oxidase da glicose (10), e os triglicerídeos e colesterol foram analisados por método enzimático (11). O LDL-colesterol foi calculado pela equação de Friedewald (LDL-C = CT - HDL-C - TG/5) (12). As variáveis eram registradas em um protocolo próprio de cada paciente a cada consulta e foram comparadas aos 5 e 10 anos de acompanhamento.

Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística

Considerando-se a amostra de 33 pacientes, com uma razão de não exposto/exposto de 2:1, calculou-se o poder do estudo de 80% para poder detectar pelo menos 10% de variação na pressão arterial, com um p alfa de 0,05.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS16.0. Para variáveis de distribuição normal, utilizou-se modelo linear generalizado de medidas repetidas ajustadas para múltiplas comparações. Para aquela sem distribuição normal, foi utilizado teste não paramétrico para amostras pareadas de Wilcoxon, considerando-se significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Trinta e três pacientes preencheram os critérios de inclusão. As características basais da amostra estão descritas

na Tabela 1. A maioria das participantes do estudo estava na transição menopáusica, com idade média de 48,4 ± 4,8 anos, e 40% apresentavam IMC>= 30,0kg/m².

Comparando-se aos valores de base, verificou-se uma tendência ao aumento da pressão arterial sistólica aos 5 anos, seguida de uma diminuição da mesma aos 10 anos, p=0,054 e p=0,003, respectivamente (Figura 1). Quanto à pressão arterial diastólica, ocorreu uma diminuição aos 10 anos de seguimento em relação aos 5 anos, p=0.001 (Figura 2).

Verificou-se um aumento no número de diferentes classes de anti-hipertensivos utilizados pelas participantes durante o estudo. Em relação à base, houve um maior número de medicamentos para controlar a PA no 5º e 10º ano (Figura 3). Porém, o acréscimo no número de medicamentos se manteve ao longo dos últimos cinco anos de seguimento.

O peso corporal não variou durante os 10 anos de acompanhamento (p=0,503). A avaliação da circunferência da cintura (CC) foi realizada em uma subamostra de 12 pacientes, entre o 5º e o 10º ano de seguimento. Neste grupo,

Tabela 1 – Características basais de 33 mulheres hipertensas e climatéricas em uso de terapia hormonal de reposição durante 10 anos, avaliadas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Menopausa do HSVP/RS.

Variáveis	Valores*
Idade (anos)	48,4 ± 4,8
Status menopáusico (%)	
Pré-menopausa	9,1
Transição menopáusica	45,5
Pós-menopausa	30,3
Histerectomizadas	15,2
Peso (kg)	71,5± 11,4
IMC (Kg/m²)	29,3 ± 4,2
IMC(Kg/m²) ≥ 30	39,4
Pressão arterial sistólica (mmHg)	136,7 ± 19,6
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,7 ± 13,3
Glicemia de jejum (mg/dL)	87,7 ± 26,3
Colesterol Total (mg/dL)	199,0 ± 37,1
Colesterol HDL (mg/dL)	49,6 ± 10,9
Colesterol LDL (mg/dL)	114,7 ± 37,7
Triglicerídeos (mg/dL)	112 (41-920)
Classes de anti-hipertensivos	1**
Uso de hipolipemiante	27,3
Tabagismo	18,2

IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade
*Valores representados de acordo com média (média ± desvio padrão); mediana (limite inferior – limite superior) e porcentagem (%). **Variável representada como moda.

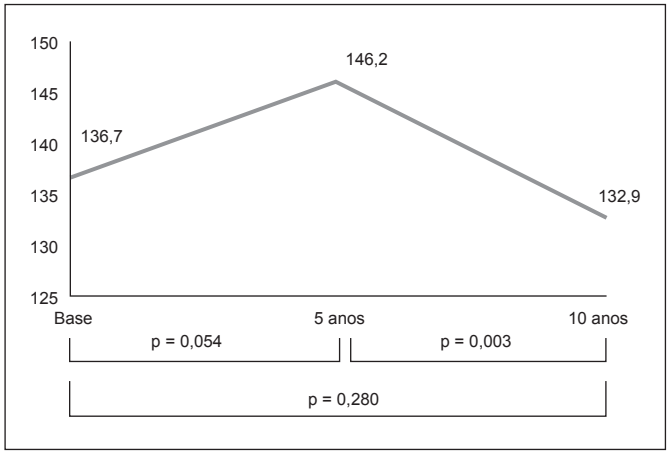


Figura 1 – Comparação da pressão arterial sistólica na base, aos 5 e 10 anos de seguimento de 33 mulheres hipertensas e climatéricas, em uso de terapia hormonal de reposição e anti-hipertensivos.

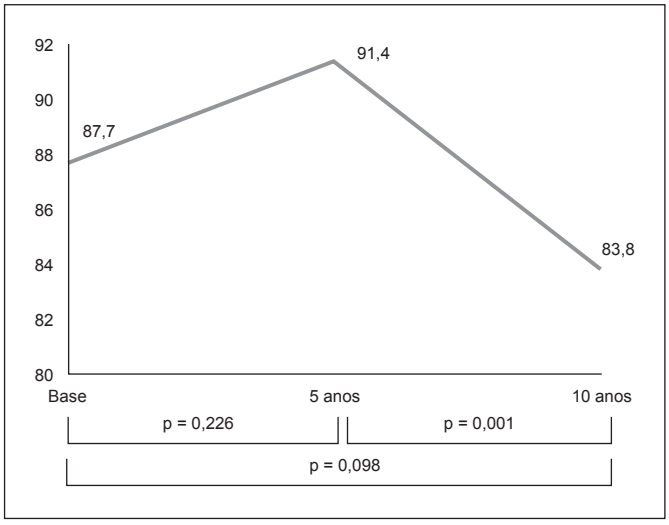


Figura 2 – Comparação da pressão arterial diastólica na base, aos 5 e 10 anos de seguimento de 33 mulheres hipertensas e climatéricas, em uso de terapia hormonal de reposição e anti-hipertensivos.

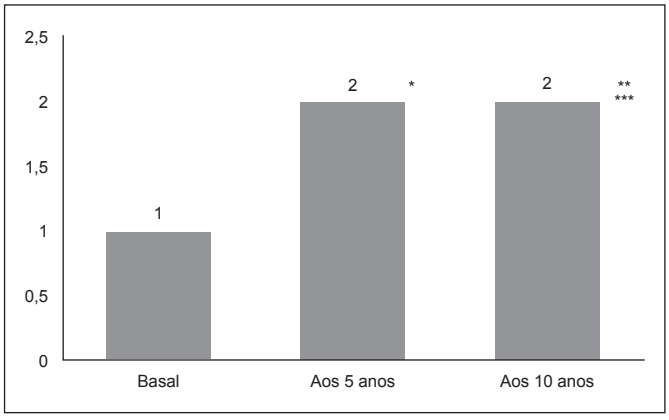


Figura 3 – Alteração do número de classes de anti-hipertensivos utilizados por pacientes hipertensas e climatéricas, ao longo de 10 anos de acompanhamento e uso de terapia hormonal de reposição.

* p < 0,001 (modificações basal *versus* aos 5 anos) ** p < 0,001 (modificações basal *versus* aos 10 anos) *** p = 0,180 (modificações aos 5 anos *versus* aos 10 anos)

Tabela 2 – Variáveis de 33 pacientes climatéricas e hipertensas, em uso de terapia hormonal de reposição durante 10 anos, e comparadas na base, aos 5 anos e aos 10 anos de seguimento.

Variáveis	Base	5 anos	10 anos	Valor p[1]	Valor p[2]	Valor p[3]
Peso (Kg)	71,9 ± 11,7*	71,6 ± 12,7	71,3 ± 12,9	0,777	0,503	0,598
IMC (Kg/m²)	29,5 ± 4,4*	29,4 ± 4,5	29,3 ± 4,8	0,854	0,566	0,565
PAS (mmHg)	**136,7 ± 3,4***	**146,2 ± 5,0**	**132,9 ± 3.9**	**0,054**	**0,280**	**0,003**
PAD (mmHg)	**87,7 ± 13,3***	**91,4 ± 17,9**	**83,8 ± 14,2**	**0,226**	**0,098**	**0,001**
Classes de anti-hipertensivos[a]	1***	2	2	0,001	0,001	0,180
Colesterol total (mg/dL)	198,1 ± 35,8*	201,3 ± 41,1	205,0 ± 34,1	0,736	0,303	0,710
Colesterol LDL (mg/dL)	112,5 ± 35,7*	121,6 ± 49,7	118,4 ± 41,4	0,425	0,474	0,618
Colesterol HDL (mg/dL)	51,2 ± 10,3*	52,2 ± 13,0	52,1 ± 11,9	0,745	0,683	0,998
Glicemia (mg/dL)	83,6 ± 21,6*	83,2 ± 22,6	85,9 ± 21,9	0,920	0,517	0,441
Triglicerídeos (mg/dL)[a]	122 (41-920)**	140 (63-27)	164 (58-601)	0,398	0,163	0,285

Valor p: significância estatística; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade. [1]Comparação entre os 5 anos de seguimento e a base; [2]Comparação entre os 10 anos de seguimento e a base; [3]Comparação entre os 5 e 10 anos de seguimento; *Média ± desvio-padrão; **Mediana (limite inferior - limite superior); ***Moda; Teste pareado para medidas repetidas ajustadas para múltiplas comparações; [a]Teste não paramétrico de Wilcoxon.

ocorreu uma tendência à diminuição da CC, 91,9±7.6 *versus* 89,5±8.7 cm, p=0071.

Os níveis de colesterol e frações (HDL-col e LDL-col), triglicerídeos e glicemia não se modificaram ao longo de 5 e 10 anos de estudo (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os dados deste estudo apontam para uma tendência ao aumento da pressão arterial sistólica em pacientes hipertensas em uso de terapia hormonal oral aos 5 anos de tratamento, porém, a uma redução aos níveis basais durante o seguimento do estudo. Os resultados de estudos prévios que utilizaram terapia hormonal em pacientes hipertensas não são homogêneos, dependendo da idade, do tipo de hormônio e da via de utilização. O ensaio clínico randomizado *Women's Health Initiative* (WHI), com 16.608 mulheres, acompanhou grupos de participantes que utilizaram estrogênio conjugado e medroxiprogesterona, placebo ou estrogênio exclusivo, e encontrou aumento de 1,5 mmHg na PAS no grupo que utilizou E+P, e 1,1 mmHg no grupo que utilizou E exclusivo, comparados ao grupo placebo (13). Por outro lado, o estudo *The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions* (PEPI), que acompanhou 875 mulheres normotensas, observou um aumento na pressão arterial sistólica após 3 anos. No entanto, este resultado foi semelhante nos grupos que usaram hormônio e placebo, sugerindo um efeito do envelhecimento sobre os níveis pressóricos (14). Já um estudo observacional com 222 pacientes demonstrou que mulheres em uso de terapia hormonal de reposição apresentam um aumento menor da pressão arterial sistólica do que mulheres que não receberam terapia hormonal. (15). O efeito da idade sobre os níveis pressóricos foi avaliado em estudo com mulheres normo e hipertensas em uso de estradiol micronizado ou placebo durante 2 anos. Verificou-se uma interação dos níveis pressóricos com a idade: um aumento na PAS no grupo das mais jovens (50 anos) e um declínio na PAS no grupo de mulheres mais idosas. No geral, houve uma diminuição discreta da PAS e PAD tanto nas pacientes normotensas quanto nas hipertensas.

No presente estudo, teve-se o cuidado de verificar o ajuste de medicação anti-hipertensiva, que ocorreu no quinto ano de seguimento. Este resultado sugere que um aumento da pressão arterial possa acontecer em pacientes mais jovens ou no início da reposição hormonal, ou como um evento esperado no curso de tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Um grupo-controle de mulheres hipertensas que não apresentem sintomas climatéricos e sem terapia hormonal poderia auxiliar o esclarecimento desta questão.

Durante a transição menopáusica e na pós-menopausa, habitualmente ocorre aumento de peso relacionado à redução do metabolismo basal, ao aumento na ingesta de alimentos calóricos, e à inatividade física (3, 16). A transição menopáusica está mais fortemente associada ao aumento de peso e a pós-menopausa, à deposição central de gordura (4). A obesidade e, ainda mais, a obesidade central são fatores de risco independentes para doenças cardiovasculares (17). O ensaio clínico randomizado PEPI, controlado por placebo, demonstrou que mulheres em uso de terapia hormonal ganharam significativamente menos peso do que as que usaram placebo (14). Já o presente estudo não encontrou alterações estatisticamente significativas do peso corporal das mulheres analisadas durante 10 anos de acompanhamento e em uso de terapia hormonal de reposição, sugerindo que possa haver benefício da terapia hormonal na manutenção do peso e controle desse parâmetro de risco cardiovascular.

Na base do estudo, cerca de 1/3 das participantes utilizava estatinas. O uso de estrogênio por via oral está associado à elevação dos níveis de triglicerídeos, bem como à

redução dos níveis de colesterol total (18). Nesta pesquisa, também não houve modificações estatisticamente significativas nos níveis de lipídios e glicemia, porém o uso de estatinas não foi investigado no seguimento do estudo.

É importante ressaltar que o uso de TH neste grupo de mulheres hipertensas se deveu à persistência de sintomas ao longo do tempo. O objetivo desta intervenção medicamentosa foi a melhora dos sintomas que interferisse no seu bem-estar. Análises do ensaio clínico WHI evidenciaram aumento de eventos cardiovasculares em mulheres em uso de reposição hormonal com idade avançada (>70 anos), mostrando uma tendência à redução de doenças cardiovasculares em mulheres mais jovens e com menos tempo pós-menopausa (19). Da mesma forma, os resultados do presente estudo não demonstram piora de parâmetros de risco cardiovascular com o uso de TH durante os 10 anos de seguimento. Possivelmente, o fato de ser uma amostra de mulheres mais jovens e de essas pacientes estarem em acompanhamento médico continuado pode ter estimulado o melhor controle dessas variáveis.

CONCLUSÕES

O uso de terapia hormonal oral em pacientes hipertensas deve ser monitorado para um eventual ajuste de medicação anti-hipertensiva em curto prazo. No entanto, a longo prazo, os resultados do nosso estudo sugerem um efeito neutro da TH sobre a PA e peso corporal. Isso deverá ser confirmado em estudos posteriores.

REFERÊNCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension:analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-23.
2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1991. Hypertension 25: 305-313, 1995.
3. Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE, Santos Filho RD *et al.* I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). Arq Bras Cardiol.2008;91(1 supl.1):1-23.
4. Donato, G. B., S. C. Fuchs, Oppermann K, *et al.* (2006). "Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio." Menopause 13(2): 280-285.
5. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein F, Heiman JR, et al. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008, 15 (4 Pt1):584-602.
6. Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. *In*: Menopausa: Diagnóstico e Tratamento (Fernandes, C.E., Ed.), Editora Segmento, São Paulo, p. 219 - 270, 2003.
7. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
8. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Bras Hipertens vol.17 (1):5-6,2010.
9. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation 1993;88:2460-2470.
10. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009/ Sociedade Brasileira de Diabetes. 3ª ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.
11. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002, 106:3143-3421.
12. William T. *Friedewald*, Robert I. Levy, and Donald S. Fredrickson. A method for estimating the cholesterol content of the serum low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, clinical chemistry, vol 18, No. 6, 1972.
13. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. Menopause. 2005;12(6):728-33.
14. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273:199.
15. Scuteri A, Bos AJ, Brant LJ, et al. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. Ann Intern Med 2001; 135:229.
16. Colpani V, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. Menopause. 2013;20(5).
17. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1995; 332:1758.
18. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325:1196.
19. WHI – The women´s Heathy Initiative Screening Committee – Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's heathy initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 391: 1701-1712).

✉ Endereço para correspondência
Karen Oppermann
Rua Teixeira Soares, 885/704
99.010-081 – Passo Fundo, RS – Brasil
☎ (54) 3311-6677
karenoppermann@gmail.com

Recebido: 20/11/2013 – Aprovado: 4/12/2013