



# MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS INTELIGENTES: ¿OPORTUNIDAD O QUIMERA?

## SMART MEDICINES AND MEDICAL DEVICES: OPPORTUNITY OR CHIMERA?

### Angel Concheiro Nine

Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia. Catedrático Emérito de la Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Farmacia (Grupo ID-Farma), Instituto de Materiales de la USC (iMATUS), e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), 15782-Santiago de Compostela, España.

**corresponding author:** angel.concheiro@usc.es

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Discurso de ingreso como Académico Institucional de la RANF

### RESUMEN

Los medicamentos y los productos sanitarios capaces de controlar la cesión de fármacos y sustancias activas en respuesta a estímulos pueden mejorar significativamente la eficacia terapéutica de los tratamientos y abren nuevas posibilidades para avanzar en el campo de la medicina personalizada. Los sistemas sensibles a estímulos hacen posible la liberación precisa de sustancias activas en el lugar y el momento adecuados y a la velocidad más conveniente utilizando dosis más reducidas que las que se requieren usando estrategias convencionales. Los avances en este campo están directamente ligados a la evolución de la ciencia de los materiales, que hace posible disponer de biomateriales y excipientes no sólo bioactivos sino también moduladores de la respuesta biológica. Los sistemas de liberación controlada modulados por activación y regulados por retroalimentación, basados en aproximaciones bioinspiradas, ya han demostrado su potencial en las fases preclínicas. La utilización con éxito en clínica de algunos de ellos es un estímulo para seguir avanzando en este campo.

### ABSTRACT

*Medicines and medical devices capable of controlling the release of drugs and active substances in response to stimuli can significantly improve the therapeutic efficacy of treatments already implemented and open up new possibilities for advancing in the field of personalized medicine. Stimulus-responsive systems enable precise delivery of active substances at the right place and time and at the most convenient rate using lower doses than are required using conventional strategies. Advances in this field are directly linked to the evolution of materials science that makes it possible to have biomaterials and excipients that are not only bioactive but also modulators of the biological response. Activation-modulated and feedback-regulated controlled-release systems, based on bioinspired approaches, have already demonstrated their potential in the preclinical phases. The successful clinical use of some of them is an encouragement to continue advancing in this field.*

#### Palabras Clave:

liberación controlada  
 excipiente sensible a estímulos  
 medicamento activable  
 producto de combinación  
 producto sanitario sensible a infecciones

#### Keywords:

controlled release  
 stimuli-sensitive excipient  
 activatable medicine  
 combination product  
 infection-responsive medical device



## 1. MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Las formas de dosificación con prestaciones avanzadas desempeñan un papel fundamental en la terapéutica. Las soluciones que aportan cuando hay que formular moléculas problemáticas en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas o al perfil de eficacia-seguridad, han permitido mejorar sustancialmente numerosos tratamientos y han abierto la posibilidad de implementar otros nuevos en ámbitos de tanta relevancia como la oncología.

En pacientes con enfermedades crónicas, los tratamientos se prolongan durante largos períodos de tiempo, con lo que la simplificación de las pautas posológicas se convierte en un objetivo prioritario. Los primeros medicamentos de cesión sostenida, que datan de los años setenta del siglo pasado, se concibieron como plataformas (comprimidos, implantes, ...) capaces de ralentizar la cesión de acuerdo con un perfil preprogramado, para regular el acceso del fármaco a la circulación sistémica (1).

La formulación de fármacos con semivida de eliminación corta en medicamentos de cesión sostenida permite reducir la dosis y el número de tomas diarias, con lo que se minimizan los efectos adversos y se mejora la adherencia a los tratamientos. Para hacer posible el desarrollo de medicamentos de cesión sostenida, surgieron nuevos excipientes capaces de regular la cesión de los fármacos por diferentes mecanismos como la disolución, la difusión, la erosión o la ósmosis. Con excepción de los sistemas osmóticos, estos **medicamentos de liberación controlada de primera generación** deben su funcionalidad a materiales poliméricos, que experimentan cambios conformacionales cuando entran en contacto con los líquidos acuosos del medio fisiológico. Están concebidos para que la cesión se inicie en el momento en el que se produce el primer contacto con el medio acuoso y se ajuste a un perfil predeterminado con independencia del estado del paciente.

Los **medicamentos de liberación controlada de segunda generación** o **sistemas de liberación modulada por activación** surgieron de la necesidad de regular el momento del comienzo de la cesión. Lo que se persigue es que la cesión se active en un entorno favorable para la estabilidad del fármaco, en el que se pueda producir su absorción y se asegure el mejor acceso a la diana. Los medicamentos que ceden el fármaco en lugares específicos del organismo también contribuyen a prevenir efectos adversos, evitando que llegue a áreas que son especialmente sensibles o en las que no deben actuar. Las formas de dosificación entéricas y colónicas responden a este planteamiento.

Los **medicamentos de liberación controlada de tercera generación** regulan la cesión por retroalimentación. Se conciben como "*mensajeros*" que se diseñan para que "*entreguen*" el fármaco

en su lugar de destino en las mejores condiciones posibles y a una velocidad que se adecúe al estado fisiopatológico del paciente, modulando la absorción, la distribución y la eliminación. Para lograr este objetivo tan ambicioso, el medicamento debe comportarse como "*sensor*" y como "*actuador*" capaz de activar y desactivar la cesión.

La velocidad de cesión del fármaco se regula en respuesta a un estímulo físico-químico o a la *concentración de una molécula biológica* que sirve como índice del estado patológico. Cuando se supera un determinado valor, la cesión se activa, el nivel del agente desencadenante baja y la cesión del fármaco se detiene (2).

Los medicamentos de liberación controlada de tercera generación suponen un cambio de paradigma que obliga a aplicar nuevos criterios de diseño. Para implementarlos, se necesitan materiales que imiten el papel de reconocimiento que desempeñan las enzimas, los receptores de membrana y los anticuerpos, en la regulación de las reacciones químicas en el medio biológico y en el mantenimiento del equilibrio homeostático. Estos excipientes avanzados "*activos*", están dotado de capacidad para *responder a estímulos*, a diferencia de los excipientes "*pasivos*" clásicos que se comportan siguiendo un esquema rígido independiente o escasamente dependiente de las condiciones del entorno.

Al desarrollo de esta aproximación han contribuido decisivamente los avances de la nanotecnología, dado que en muchos casos la "*entrega*" del fármaco en su lugar de destino solo es posible si se incorpora a estructuras nanométricas que lo "*transporten*" por el organismo hasta llegar al tejido diana (3).

Los medicamentos de liberación controlada de tercera generación ofrecen, por ejemplo, la posibilidad a) de regular la liberación de insulina en función de los niveles de glucosa, b) de racionalizar los tratamientos con hormonas, antiarrítmicos y antiasmáticos, adaptando los niveles plasmáticos a ritmos circadianos, c) de delimitar la liberación del fármaco a zonas del organismo afectadas para minimizar la exposición de los tejidos sanos y reducir los efectos colaterales, lo que tiene un interés evidente en la quimioterapia del cáncer y en los tratamientos antimicrobianos, y d) de hacer llegar péptidos terapéuticos y material genético al interior de las células, evitando su degradación prematura (4).

## 2. EXCIPIENTES NUEVOS Y BIOMATERIALES AVANZADOS

A medida que la estructura y las características fisicoquímicas de los fármacos se van haciendo más complejas y las demandas terapéuticas más sofisticadas, los requerimientos en términos de lugar de entrega y perfil de cesión se vuelven más exigentes. Para desarrollar formas de dosificación avanzadas que den respuesta a estas demandas, hay que introducir excipientes nuevos.



La evolución de los excipientes corre paralela a la del conjunto de los biomateriales y se ve beneficiada por las aportaciones de diversas disciplinas (5). Los **materiales bioinertes** o **biomateriales de primera generación** se diseñaron para mantenerse en contacto, sin causar daño, con los tejidos, las células y las moléculas biológicas durante periodos de tiempo prolongados. Para seleccionarlos como excipientes se aplican criterios basados en relaciones entre la composición y el procedimiento de preparación que se aplica y las propiedades que se pretende conseguir.

El avance en el conocimiento de los mecanismos biológicos impulsó el desarrollo de los **biomateriales de segunda generación**, que interactúan con células y tejidos vivos y que son capaces de desencadenar una acción controlada en el medio biológico. El ejemplo más característico son los componentes de los *scaffolds* o *andamiajes* que se implantan para que faciliten la regeneración de tejidos dañados sirviendo de soporte temporal para la adhesión, la diferenciación y la proliferación celular. Para diseñar los biomateriales de segunda generación no basta con establecer relaciones composición-procedimiento-propiedad; también hay que prestar atención a la arquitectura interna y externa del producto final.

Las biomacromoléculas son el mejor modelo cuando se plantea el diseño de un biomaterial. Están constituidas por un número muy reducido de unidades estructurales -21 aminoácidos, 5 bases nitrogenadas, unos pocos lípidos y una pequeña variedad de iones y sustancias inorgánicas- y aun así, gracias a su ordenamiento jerárquico, son capaces de desempeñar funciones muy diversas y muy complejas. La ciencia de materiales ofrece la posibilidad de diseñar y sintetizar polímeros con una amplia gama de arquitecturas -multi-bloque, hiper-ramificada, reticulada, híbrida- que imitan la conformación y la funcionalidad de los componentes naturales del organismo. Estos biomateriales sintéticos, pueden ofrecer prestaciones que hasta hace poco tiempo eran difíciles de imaginar, con la ventaja de que son mucho más estables que las macromoléculas naturales (6).

En el ámbito de los medicamentos avanzados, los excipientes se conciben como biomateriales capaces de salvar las barreras que se oponen a que el fármaco alcance los niveles óptimos en el plasma, en los tejidos o en las células. Los **biomateriales de tercera generación** modulan respuestas celulares específicas, e hicieron posible el desarrollo de nanotransportadores sensibles a estímulos y de sistemas teranósticos que combinan diagnóstico y tratamiento (7).

Para que un material se pueda utilizar como excipiente, su funcionalidad se tiene que compatibilizar con unas características de estabilidad y procesabilidad adecuadas. La tendencia actual es combinar excipientes con propiedades que faciliten la fabricación,

garanticen la calidad y optimicen la relación eficacia/seguridad de los medicamentos.

La incorporación, como nuevos excipientes, de materiales que no han sido utilizados previamente en medicamentos ya aprobados por las agencias reguladoras y que no tienen un uso reconocido como componentes de alimentos, requiere evaluaciones estrictas de excreción/eliminación y de seguridad, lo que añade complejidad a los ensayos clínicos (8). Además, su uso se ve restringido inicialmente a una vía de administración y a un intervalo de concentraciones, y sometido a restricciones ambientales y de seguridad. Por lo tanto, para que una compañía farmacéutica se plantee incorporar un nuevo excipiente a un producto innovador, las ventajas tienen que ser verdaderamente relevantes. Esto explica que solo una pequeña parte de los nuevos materiales probados con éxito en los laboratorios de investigación se haya incorporado a medicamentos evaluados en ensayos clínicos. En muchos medicamentos innovadores se usan excipientes en forma de nanopartículas. Esto supone una dificultad adicional, porque las propiedades de los materiales en la nano-escala -en particular la reactividad superficial- no son iguales que en la micro- y la macro-escala, y además los nanotransportadores pueden alcanzar tejidos y órganos a los que no se puede acceder con los medicamentos convencionales.

### 3. MEDICAMENTOS INTELIGENTES

La palabra inteligente, SMART en inglés, se usa para referirse a cuatro categorías de medicamentos avanzados (2,9,10):

1. **Sistemas para Maximizar el Acceso, la Retención y la Terapia** (*Systems to Maximise Access, Retention and Therapy*), formados por nanopartículas decoradas con anticuerpos monoclonales, guiadas magnéticamente, o bioconjugados, ... que vectorizan el fármaco hacia la diana. Están ya comercializados medicamentos antitumorales en los que paclitaxel y doxorubicina están encapsulados en estructuras que imitan agregados autoensamblados de proteínas transportadoras y lípidos anfífilos naturales de las membranas biológicas.
2. **Sistemas que Monitorizan, Analizan y Responden en el Tiempo** (*Systems that Monitor, Analyze and Respond in Time*). Diseñados para auto-regular la cesión del fármaco mediante sensores electrónicos o utilizando células encapsuladas. En esta categoría se encuadran las bombas de insulina que imitan la funcionalidad del páncreas, y los implantes de células que producen fármacos in situ.
3. **Sistemas Mudos (silenciados) hasta la Activación por un disparador Remoto** (*Systems Mute until Activation by a Remote Trigger*). Se activan por estímulos específicos externos (luz,

Medicamentos y productos sanitarios inteligentes:

¿Oportunidad o quimera?

Ángel Concheiro Nine

213

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 2 (2023) · pp.211-216



ultrasonidos o campos eléctricos y magnéticos) y dan lugar a perfiles pulsátiles.

**4. Sistemas que Respetan la Termodinámica** (Some Modest Attempts to Respect Thermodynamics). Estos sistemas autorregulados se basan en polímeros que experimentan alteraciones conformacionales y modulan la cesión en respuesta a cambios en el medio biológico (pH, temperatura, concentración de ciertas sustancias...).

Solo los medicamentos de los tipos 3 y 4 se comportan como verdaderos *medicamentos inteligentes que imitan la capacidad de los seres vivos para responder a estímulos de manera proporcional y reproducible*. El éxito en su diseño depende del acierto en la selección y la incorporación de componentes sensibles a estímulos en la proporción y la disposición adecuadas.

#### 4. PRODUCTOS DE COMBINACIÓN FÁRMACO-PRODUCTO SANITARIO

Los productos sanitarios de inserción y de implantación se utilizan en la práctica médica habitual para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades y para el reemplazo físico o funcional de tejidos y órganos, pero su uso no está libre de inconvenientes. Eventos como la restenosis asociada al uso de stents vasculares o la opacificación de la cápsula posterior cuando se implantan lentes intraoculares en la cirugía de cataratas siguen siendo relativamente frecuentes. Además, los productos sanitarios son responsables del 50% de las infecciones hospitalarias (11). Incluso en los casos menos graves, la formación de *biofilm* puede comprometer el modo de acción del producto sanitario, por ejemplo, bloqueando el flujo de un catéter o retrasando la curación de una herida si se coloniza la sutura o el tejido adyacente. Para tratar problemas asociados al uso de productos sanitarios se acude a tratamientos sistémicos, que pueden causar efectos adversos relevantes.

Los productos sanitarios con el fármaco incorporado ofrecen importantes ventajas: el fármaco se cede sólo en el lugar en el que se necesita (generalmente de acceso difícil por vía sistémica), la dosis necesaria es más baja (porque la dilución es menor, son menos las barreras a superar y la eliminación es más lenta) y se puede ajustar la cesión a las demandas terapéuticas. Se trata por lo tanto de una estrategia que mejora la eficacia y la seguridad, y que además no depende del cumplimiento de un régimen posológico por el paciente (12).

Prestaciones como las que acabo de comentar están llevando a que la frontera entre los productos sanitarios y los medicamentos se esté desdibujando. Prueba de ello es el establecimiento por las agencias reguladoras de un nuevo procedimiento de registro para las solicitudes que implican una

combinación binaria o ternaria de fármacos y productos biológicos con un producto sanitario.

##### 4.1. Productos sanitarios inteligentes

Los productos de combinación fármaco-producto sanitario que ceden el fármaco siguiendo perfiles pre-establecidos -por ejemplo, los cementos óseos cargados con agentes antimicrobianos- ya se utilizan en la práctica clínica, y existe un interés creciente por poner a punto nuevos dispositivos que regulen la cesión en función de pequeños cambios en el entorno, o de eventos externos. Para conseguir una liberación precisa y regulada bajo demanda que ofrezca soluciones personalizadas a los pacientes hay que disponer de materiales que capten los fármacos en cantidad suficiente y que sean capaces de responder a los estímulos de manera reversible (13).

Los productos sanitarios están sujetos a estrés fisiológico, y también se pueden someter a la acción de fuerzas aplicadas desde el exterior. Aunque la investigación sobre productos sanitarios sensibles a fuerzas mecánicas es aún incipiente, ya se está evaluando el potencial de algunos estímulos internos y se ha explorado la aplicación de estímulos externos como compresión, tensión y cizalla para desencadenar la cesión de fármacos. Sin embargo, las aplicaciones que están más avanzadas son las relacionadas con los productos sanitarios cargados con agentes antimicrobianos que se activan por estímulos ligados al desarrollo de infecciones, y es en ellos en los que me voy a centrar a continuación.

La contaminación de los productos sanitarios se puede producir por contacto con la piel o las mucosas del paciente, antes de la inserción o la implantación, o por migración desde un foco de infección preexistente una vez insertados. El asentamiento de microorganismos en el producto sanitario suele evolucionar hacia la formación de *biofilm*, en el que se producen cambios fenotípicos mediados por el sistema de comunicación *Quorum Sensing*, que incrementan la resistencia a los antimicrobianos. El *biofilm* es difícil de erradicar y el riesgo de diseminación a otros tejidos a través de la sangre es elevado, hasta tal punto que la vida del paciente se puede ver comprometida.

Los productos sanitarios que responden a infecciones se clasifican en dos tipos en función de las características de su superficie: a) los que incorporan recubrimientos que responden a cambios en las enzimas y el pH asociados con el crecimiento microbiano; y b) los que cuentan con superficies bioinspiradas que ceden el agente antimicrobiano por competición con la pared del microorganismo.

Los microorganismos productores de ureasa causan una elevación en el pH de la orina, lo que hace que se depositen sales y se bloqueen los catéteres. Para prevenir estos fenómenos, la



superficie de los catéteres se recubre con mezclas de agentes antimicrobianos o bacteriófagos dispersos en un polímero acrílico sensible al pH. El recubrimiento se mantiene estable en presencia de bacterias ureasa-negativas, pero en presencia de *Proteus mirabilis* se produce una elevación del pH que provoca que la cubierta se erosione, se cedan los agentes antimicrobianos y se ataje la infección. Además de los agentes antimicrobianos se han incorporado sustancias que cambian de color azul a púrpura y a rojo a medida que el medio se va haciendo más alcalino, para que actúen como sensores de infección temprana y como indicadores de riesgo de bloqueo (14).

Un enfoque diferente consiste en funcionalizar el producto sanitario con ciclodextrinas, que son pequeños oligosacáridos cíclicos que pueden encapsular fármacos antimicrobianos formando complejos de inclusión, y que también pueden captar las moléculas de comunicación que participan en el *Quorum Sensing*; es decir, pueden actuar como trampas de las moléculas que producen e intercambian las bacterias para comunicarse entre sí. En estudios llevados a cabo con biofilms de heridas crónicas, se verificó que gasas funcionalizadas con ciclodextrinas ceden de manera sostenida antibióticos y a medida que las ciclodextrinas quedan vacantes son ocupadas por moléculas de comunicación entre bacterias, lo que debilita el biofilm y hace que las bacterias se vuelvan más susceptibles al antibiótico (15).

Finalmente, se han diseñado productos sanitarios bioinspirados en la pared de los hongos para poder incorporar fármacos antifúngicos. A diferencia de las membranas celulares de los mamíferos que contienen colesterol, la pared de los hongos tiene ergosterol y la gran mayoría de los antifúngicos se diseñan para interactuar selectivamente con el ergosterol como vía de entrada en el hongo. La inmovilización de ergosterol en la superficie de un catéter permite incorporar antifúngicos, que permanecen retenidos en ausencia de infección. Si el medio se contamina por un hongo, por ejemplo *Candida albicans*, la cesión se activa por un mecanismo de desplazamiento competitivo; es decir, cuando el fármaco interactúa con el ergosterol de la pared del hongo -que está en el microambiente más favorable para la unión del fármaco- se cede del catéter, entra en el hongo y lo destruye. Esta cesión, activada por el propio hongo, evita la colonización y el desarrollo de la infección (16).

## 5. CONCLUSIÓN

Los medicamentos y los productos sanitarios inteligentes lejos de ser una quimera representan una oportunidad en la búsqueda de estrategias que cubran cada vez mejor las demandas específicas de cada tratamiento, mejorando la eficacia y la

seguridad, y ofrecen la posibilidad de desarrollar sistemas con capacidad de diagnóstico, tratamiento y monitorización de la terapia, cubriendo todas las etapas del cuidado de la salud. Por lo tanto, son herramientas muy útiles para avanzar en el desarrollo de la medicina de precisión.

## Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a la Real Academia Nacional de Farmacia y, en particular, a su Presidente Dr. Antonio Doadrio, por darme la oportunidad de entrar a formar parte de esta corporación, en la que me han precedido maestros, compañeros y amigos. Agradezco especialmente en nombre de la Real Academia de Farmacia de Galicia, el reconocimiento de la aportación de todos sus académicos que supone mi incorporación como Académico Institucional.

## 6. REFERENCIAS

- Hoffman AS. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. *J Control Release* 2008; 132: 153-163.
- Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic. *Chem. Commun.* 2014; 50: 7743.
- Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20:101–124.
- Shodeinde AB, Murphy AC, Oldenkamp HF, Potdar AS, Ludolph CM, Peppas NA. Recent advances in smart biomaterials for the detection and treatment of autoimmune diseases. *Adv Funct Mater* 2020; 30:1909556.
- Ratner BD, Zhang G. A History of Biomaterials. In: Wagner WR, Sakiyama-Elbert SE, Zhang G, Yaszemski MJ, Eds. *Biomaterials Science (Fourth Edition)*. Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2020; pp. 21-34.
- Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Ed. *Smart Materials for Drug Delivery*. Cambridge UK: Royal Society of Chemistry, 2013.
- Lucignani G. Nanoparticles for concurrent multimodality imaging and therapy: the dawn of new theragnostic synergies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:869-874.
- <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pilot-program-review-innovation-and-modernization-exci-pients-prime>
- Crommelin DJA, Florence AT. Towards more effective advanced drug delivery systems. *Int J Pharm* 2013; 454: 496-511.
- GraingerDW. Connecting drug delivery reality to smart materials design. *Int J Pharm* 2013; 454: 521-524.
- Stewart PS, Bjarnsholt T. Risk factors for chronic biofilm-related infection associated with implanted medical devices. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1034-1038.

Medicamentos y productos sanitarios inteligentes:

¿Oportunidad o quimera?

Ángel Concheiro Nine

215



12. Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Revs* 2006; 58: 387-401.
13. Alvarez-Lorenzo C, Concheiro, A. Smart drug release from medical devices. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370: 544-554.
14. Milo S, Thet NT, Liu D, Nzakizwanayo J, Jones BV, Jenkins ATA. An in-situ infection detection sensor coating for urinary catheters. *Bio-sensors Bioelectronics* 2016;81: 166-172.
15. Brackman G, Garcia-Fernandez MJ, Lenoir J, De Meyer L, Remon JP, De Beer T, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C, Coenye T. Dressings loaded with cyclodextrin-hamamelitannin complexes increase *Staphylococcus aureus* susceptibility towards antibiotics both in single as well as in mixed biofilm communities. *Macromol Bioscience* 2016;16: 859-869
16. Segura T, Puga AM, Burillo G, Llovo J, Brackman G, Coenye T, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Materials with fungi-bioinspired surface for efficient binding and fungi-sensitive release of antifungal agents. *Biomacromolecules* 2014; 15:1860-1870.

Si desea citar nuestro artículo:

**Medicamentos y productos sanitarios inteligentes: ¿Oportunidad o quimera?**

Ángel Concheiro Nine

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº2 (2023) · pp. 211-216

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.08>