

Marina Oliveira Dias: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Mayla Martins Conti Barbosa: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Rebecca Perez de Amorim: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Hélio Amante Miot: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Ana Cláudia Cavalcante Espósito: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.







## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27:151-6.
2. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171:588-94.
3. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12:54-64.
4. Sampaio Xerfan EM, Andersen ML, Tomimori J, Tufik S, da Silva Facina A. Melasma and the possible interaction with sleep quality. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13:12.
5. Espósito MCC, Espósito ACC, Jorge MFS, D'Elia MPB, Miot HA. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an internet-based survey in Brazil. *Int J Dermatol.* 2021;60:e346-7.

6. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, Verma S, Hassan I, Bhat Y, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol.* 2019;58:1305-10.
7. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2014;53:440-4.
8. Perreira KM, Telles EE. The color of health: skin color, ethnographic classification, and discrimination in the health of Latin Americans. *Soc Sci Med.* 2014;116:241-50.
9. Mazeto IFDS, Esposito ACC, Cassiano DP, Miot HA. Sun exposure (UVB, UVA, and blue-violet visible light) in ordinary daily situations. *Int J Dermatol.* 2022;61:e291-3.
10. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on melasma - part I: pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12:1967-88.

Ana Flávia Teixeira de Abreu , Marina Oliveira Dias , Mayla Martins Conti Barbosa , Rebecca Perez de Amorim , Hélio Amante Miot  e Ana Cláudia Cavalcante Espósito \*

*Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil*

\* Autor para correspondência.

E-mail: [anaclaudiaesposito@gmail.com](mailto:anaclaudiaesposito@gmail.com) (A.C.C. Espósito).

Recebido em 8 de outubro de 2023; aceito em 22 de dezembro de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.07.027>

2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Guselcumabe, risanquizumabe e tildraquizumabe demonstram eficácia e segurança semelhantes no tratamento da psoríase: estudo comparativo direto na prática clínica☆☆☆



Prezado Editor,

Tradicionalmente, o tratamento da psoríase depende do emprego de medicamentos tópicos e medicamentos clássicos, como metotrexato, acitretina ou ciclosporina, com

resultados variados e numerosos efeitos colaterais. No entanto, nos últimos anos, o surgimento de terapias biológicas e de pequenas moléculas revolucionou seu tratamento.<sup>1</sup> Dentre os agentes biológicos, os inibidores da interleucina (IL)-23 desempenham papel fundamental na patogênese da psoríase.<sup>2</sup> Atualmente, há três medicamentos anti-IL-23 aprovados: risanquizumabe, tildraquizumabe e guselcumabe. A quantidade de estudos que avaliam esses medicamentos na prática clínica para a psoríase é limitada. Ainda mais escassos são os estudos comparativos entre as três alternativas.

Este artigo apresenta os resultados de um estudo retrospectivo unicêntrico envolvendo todos os pacientes com psoríase tratados com medicamentos anti-IL-23. O objetivo era descrever a resposta em termos de eficácia e segurança do risanquizumabe, tildraquizumabe e guselcumabe na prática clínica. Além disso, objetivou-se comparar a resposta entre os três medicamentos para detectar diferenças nos resultados obtidos com as três alternativas.

Pacientes com psoríase tratados com medicamentos anti-IL-23 em hospital terciário entre 2015 e 2020 foram avaliados retrospectivamente, monitorados por um ano. Os resultados obtidos em 16, 24 e 48-52 semanas foram registrados em relação à Área de Psoríase e Índice de Gravidade

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.04.004>

☆ Como citar este artigo: Mansilla-Polo M, Sahuquillo-Torralba A, Pujol-Marco C, Bagues-Navarro G, Botella-Estrada R. Guselcumab, Risanquizumab, and Tildrakizumab demonstrate parallel effectiveness and safety in psoriasis treatment: a head-to-head comparative study in real clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2024;99:922-7.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valência, Espanha.

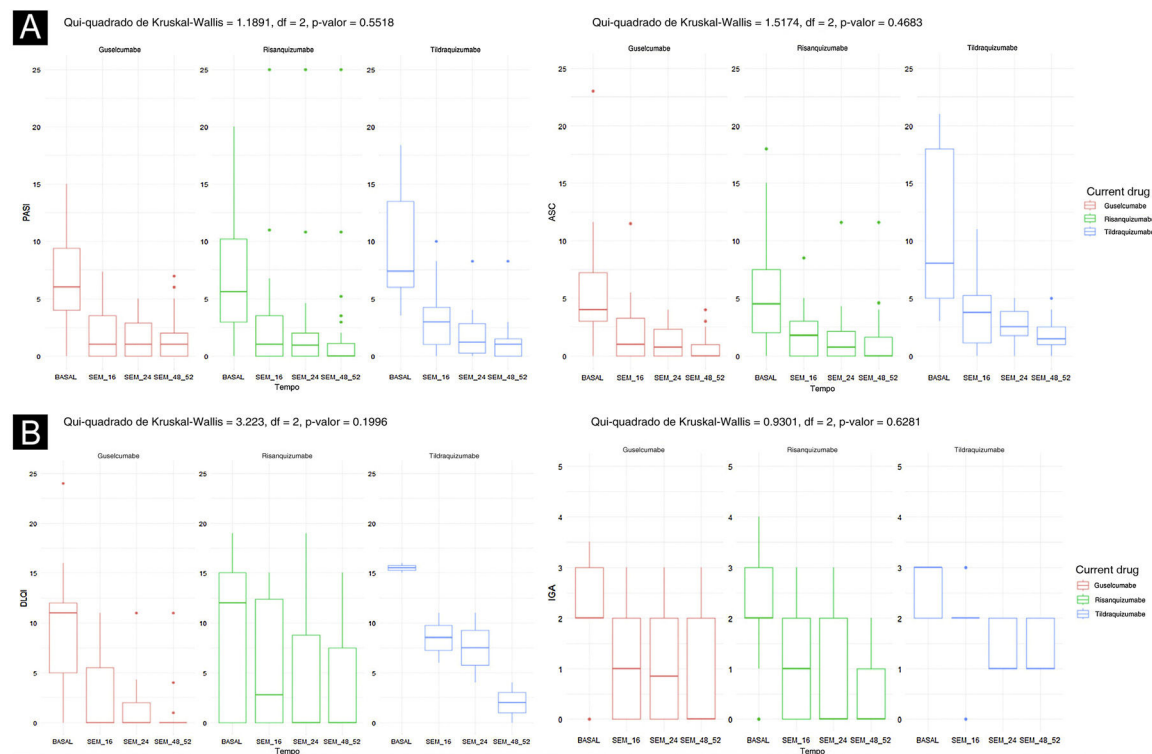
**Tabela 1** Descrição da amostra e variáveis de desfecho não incluídas na figura 1

|  |   | Medicamento atual (janeiro 2024)  |  |   |   |                |
|--|---|---|--|---|---|----------------|
|  |   | Guselcumabe<br>(n = 37)   | Risanquizumabe<br>(n = 42)   | Tildraquizumabe (n = 12)  | p-valor   |                |
| Variáveis contínuas:<br>mediana<br>(primeiro-terceiro<br>quartis)                    | Idade (anos)  | 61 (47-67)  | 55 (47-64)   | 56,5 (49-63,5)  | 0,752   |                |
|  | Peso (kg)   | 77 (66,5-88,5)  | 85 (70-95)   | 80,5 (71-93,75)   | 0,283   |                |
|  | Tamanho (cm)  | 171 (161-178)   | 170 (162,3-175)  | 165 (163,5-179,5)   | 0,923   |                |
|  | Índice de massa corporal<br>(kg/m <sup>2</sup> )  | 25,84 (23,99-29,13)   | 29,33 (25,14-33,70)  | 28,12 (23,91-32,13)   | 0,116   |                |
|  | Número de medicamentos<br>biológicos anteriores ao atual<br>medicamento inibidor da<br>interleucina (IL)-23 | 1 (1-2)   | 1 (1-2)  | 1 (0-1)   | 0,245   |                |
| Variáveis categóricas:<br>número de pacientes<br>(% do total de cada<br>medicamento) | Número de anos com psoríase<br>até<br>o atual medicamento inibidor<br>de IL-23                              | 12 (9-20,5)   | 14,5 (8,5-21,5)  | 12 (8,5-16)   | 0,705   |                |
|  | Gênero  | Homens: 20 (54%)<br>Mulheres: 17 (46%)  | Homens: 23 (55%)<br>Mulheres: 19 (45%)   | Homens: 7 (58%)<br>Mulheres: 5 (42%)  | 0,967   |                |
|  | Tabagismo   | Não fumante: 16 (43%)<br>Ex-fumante: 6 (16%)<br>Fumante atual: 15 (41%)   | Não fumante: 16 (41%)<br>Ex-fumante: 2 (5%)<br>Fumante atual: 21 (54%)   | Não fumante: 4 (36%)<br>Ex-fumante: 2 (18%)<br>Fumante atual: 5 (45%)   | 0,522   |                |
|  | Etilismo  | Não etilista: 27 (73%)<br>Ex-etilista: 2 (5%)<br>Etilista atual: 8 (22%)  | Não etilista: 34 (81%)<br>Ex-etilista: 0 (0%)<br>Etilista atual: 8 (19%)   | Não etilista: 8 (67%)<br>Ex-etilista: 0 (0%)<br>Etilista atual: 4 (33%)   | 0,412   |                |
|  | Hipertensão arterial  | Não: 24 (65%)<br>Sim: 13 (35%)  | Não: 28 (67%)<br>Sim: 14 (33%)   | Não: 11 (92%)<br>Sim: 1 (8%)  | 0,196   |                |
|  | Diabetes <i>mellitus</i>  | Não: 26 (70%)<br>Sim: 11 (30%)  | Não: 32 (76%)<br>Sim: 10 (24%)   | Não: 10 (83%)<br>Sim: 2 (17%)   | 0,596   |                |
|  | Dislipidemia  | Não: 21 (57%)<br>Sim: 16 (43%)  | Não: 25 (60%)<br>Sim: 17 (42%)   | Não: 6 (50%)<br>Sim: 6 (50%)  | 0,840   |                |
|  | Esteatose hepática  | Não: 12 (52%)<br>Sim: 11 (48%)  | - Não: 4 (17%)<br>Sim: 19 (83%)  | Não: 5 (56%)<br>Sim: 4 (44%)  | 0,032 <sup>a</sup>  |                |
|  | Artrite psoriásica  | Não: 29 (78%)<br>Sim: 8 (22%)   | Não: 39 (93%)<br>Sim: 3 (7%)   | Não: 12 (100%)<br>Sim: 0 (0%)   | 0,069   |                |
|  | Doença inflamatória<br>intestinal   | Não: 36 (97%)<br>Sim: 1 (3%)  | Não: 36 (86%)<br>Sim: 6 (14%)  | Não: 12 (100%)<br>Sim: 0 (0%)   | 0,112   |                |
|  | História de neoplasia   | Não: 32 (86%)<br>Sim: 5 (14%)   | Não: 38 (90%)<br>Sim: 4 (10%)  | Não: 11 (92%)<br>Sim: 1 (8%)  | 0,895   |                |
|  | Envolvimento do<br>couro cabeludo   | Não: 17 (47%)<br>Sim: 19 (53%)  | Não: 22 (54%)<br>Sim: 19 (46%)   | Não: 6 (55%)<br>Sim: 5 (45%)  | 0,829   |                |
|  | Comprometimento<br>ungueal  | Não: 36 (100%)<br>Sim: 0 (0%)   | Não: 39 (95%)<br>Sim: 2 (5%)   | Não: 8 (89%)<br>Sim: 1 (11%)  | 0,331   |                |
|  | Envolvimento genital  | Não: 31 (86%)<br>Sim: 5 (14%)   | Não: 36 (88%)<br>Sim: 5 (12%)  | Não: 7 (78%)<br>Sim: 2 (22%)  | 0,816   |                |
|  | Acometimento de<br>dobras cutâneas  | Não: 23 (62%)<br>Sim: 14 (38%)  | Não: 28 (68%)<br>Sim: 13 (32%)   | Não: 5 (50%)<br>Sim: 5 (50%)  | 0,585   |                |
|  | Utilização de<br>medicamentos<br>biológicos antes do<br>inibidor atual de IL-23                             | Não: 8 (22%)<br>Sim: 29 (78%):<br>● Etanercepte: 3 (8%)<br>● Adalimumabe: 17 (46%)<br>● Infliximabe: 0<br>● Ustequinumabe: 4 (24%)<br>● Secuquinumabe: 8 (22%)<br>● Ixequizumabe: 3 (8%)<br>● Brodalumabe: 2 (5%) | Não: 8 (19%)<br>Sim: 34 (81%):<br>● Etanercepte: 3 (9%)<br>● Adalimumabe: 12 (35%)<br>● Infliximabe: 3 (9%)<br>● Ustequinumabe: 5 (12%)<br>● Secuquinumabe: 13 (31%)<br>● Ixequizumabe: 3 (9%)<br>● Brodalumabe: 7 (17%) | Não: 4 (33%)<br>Sim: 8 (67%):<br>● Etanercepte: 2 (17%)<br>● Adalimumabe: 6 (50%)<br>● Infliximabe: 0 (0%)<br>● Ustequinumabe: 0 (0%)<br>● Secuquinumabe: 0 (0%)<br>● Ixequizumabe: 0 (0%)<br>● Brodalumabe: 0 (0%)<br>● Guselcumabe: 0 (0%)<br>● Tildraquizumabe: 0 (0%)<br>● Risanquizumabe: 0 (0%) | 0,612   |                |
|  | Variáveis de resultado<br>não incluídas nas<br>figuras <sup>b</sup>   | Resposta do couro cabeludo (em<br>pacientes com envolvimento do<br>couro cabeludo)  | Não: 0 (0%)<br>Sim: 16 (100%)  | Não: 2 (12%)<br>Sim: 14 (88%)   | Não: 1 (20%)<br>Sim: 4 (80%)  | 0,353          |
|  |   | Resposta ungueal (em<br>pacientes com envolvimento<br>ungueal)  | Não se aplica  | Não: 0 (0%)<br>Sim: 2 (100%)  | Não: 0 (0%)<br>Sim: 1 (100%)  | Não calculável |
|  |   | Resposta genital (em<br>pacientes com<br>envolvimento genital)  | Não: 1 (20%)<br>Sim: 4 (80%)   | Não: 1 (20%)<br>Sim: 4 (80%)  | Não: 0 (0%)<br>Sim: 2 (100%)  | Não calculável |
|  |   | Resposta em dobras cutâneas<br>(em pacientes com<br>envolvimento de dobras)   | Não: 1 (8%)<br>Sim: 12 (92%)   | Não: 1 (10%)<br>Sim: 9 (90%)  | Não: 1 (20%)<br>Sim: 4 (80%)  | 0,984          |
|  |   | Otimização de<br>dosagem <sup>c</sup>   | Não: 31 (86%)<br>Sim: 5 (14%):<br>● Com resposta adequada: 5<br>(100%)<br>● Sem resposta adequada: 0<br>(0%)   | Não: 38 (93%)<br>Sim: 3 (7%):<br>● Com resposta adequada: 2<br>(67%)<br>● Sem resposta adequada: 1<br>(33%)   | Não: 8 (67%)<br>Sim: 4 (33%):<br>● Com resposta adequada: 3<br>(75%)<br>● Sem resposta adequada: 1<br>(25%) | 0,058          |

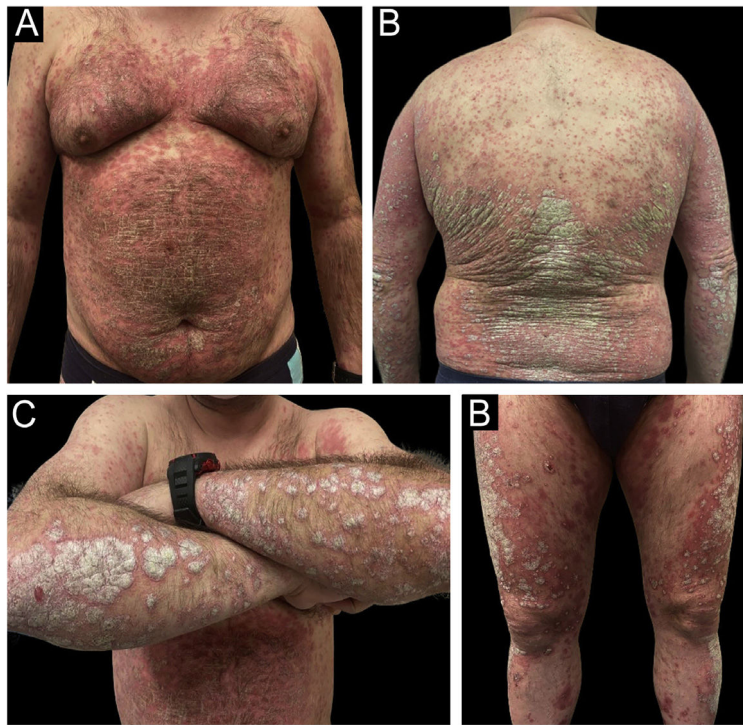
<sup>a</sup> Após aplicação do teste de Bonferroni, não foram encontradas diferenças entre os três medicamentos.

<sup>b</sup> A resposta foi definida como desaparecimento de pelo menos 75% das lesões anteriores (melhoria da ASC  $\geq$  75%).

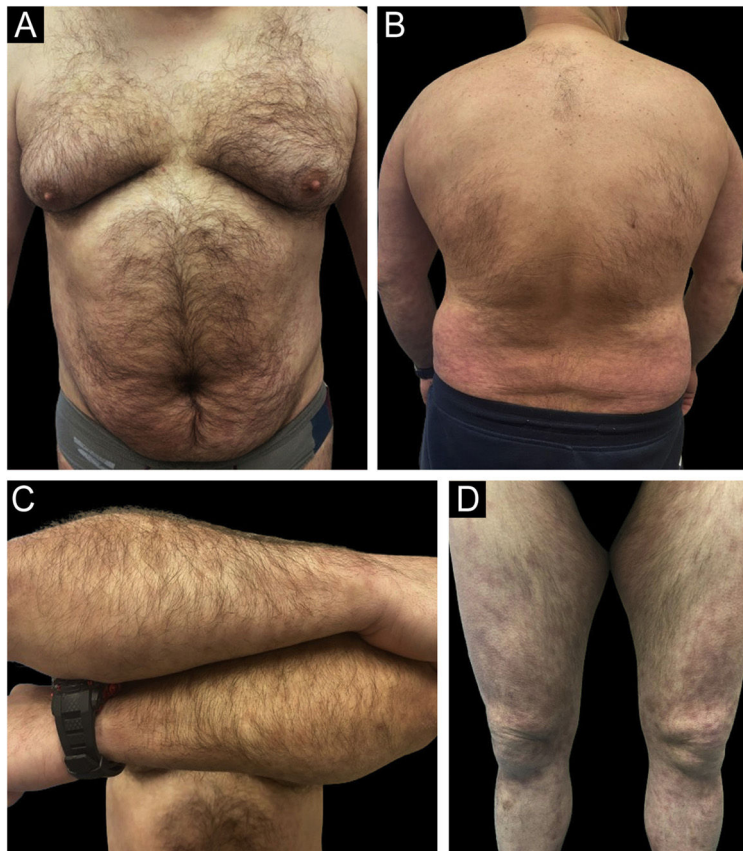
<sup>c</sup> Resposta adequada foi definida como, pelo menos, manutenção do PASI e ASC após otimização terapêutica (manutenção ou estabilidade). A otimização consistiu em prolongar a administração terapêutica (1, 2, 3 ou até 4 semanas dependendo do medicamento).



**Figura 1** Resultados de PASI (A), ASC (B), DLQI (C) e IGA (D). Uma tendência evidente de diminuição dos valores para todas as quatro medidas com os três medicamentos pode ser observada à medida que as semanas de observação avançam.



**Figura 2** Exemplo de paciente antes do tratamento com risanquizumabe. O acometimento era generalizado, com estadiamento inicial PASI 38,4; ASC 46% e DLQI 28.



**Figura 3** Mesmo paciente da Figura 2após seis meses de tratamento com risanquizumabe. O estadiamento aos seis meses foi PASI 1,2; ASC 2% e DLQI 4.



(PASI, do inglês *Psoriasis Area and Severity Index*), ASC (área de superfície corporal), Avaliação Global do Investigador (IGA, do inglês *Investigator's Global Assessment*) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, do inglês *Dermatology Life Quality Index*), bem como os eventos adversos relatados. Foram excluídos pacientes com menos de 16 semanas de seguimento, aqueles provenientes de ensaio clínico ou aqueles em que pelo menos 50% das variáveis registradas no estudo não estavam disponíveis.

Foram incluídos 91 pacientes, dos quais 42 receberam risanquizumabe, 37 guselcumabe e 12 tildraquizumabe. A [tabela 1](#) mostra as características basais dos três grupos, bem como algumas avaliações de resultados não incluídas na [figura 1](#), que ilustra a evolução da resposta em termos de PASI, ASC, IGA e DLQI. Os três grupos foram comparáveis em relação às características basais e à gravidade clínica inicial da doença. A maioria dos pacientes era do gênero masculino, com idade em torno de 60 anos e com excesso de peso. Aproximadamente metade e um terço dos pacientes eram fumantes ou ex-fumantes e etilistas ou ex-etilistas, respectivamente. Onze por cento tinham artrite psoriásica em seguimento reumatológico, 10% tinham história de neoplasia e 7% apresentavam doença inflamatória intestinal.

Melhoras rápidas e sustentadas ao longo do tempo foram observadas nas variáveis estudadas com todos os três medicamentos (PASI, ASC, DLQI, IGA, resposta ungueal, no couro cabeludo, área genital e envolvimento de pregas cutâneas), com excelente perfil de segurança (exemplo de paciente tratado com risanquizumabe pode ser visto nas [figs. 2 e 3](#)). Para a realização do estudo estatístico da [figura 1](#), foram realizados testes de normalidade para todos os dados por meio do teste de Shapiro-Wilk, detectando-se a não normalidade. Portanto, para avaliar as quatro variáveis ao longo do tempo (valor basal – valor da semana 48-52) em relação a cada um dos três medicamentos atuais, foi empregado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Apenas dois efeitos adversos (náuseas e astenia) foram registrados em dois pacientes diferentes, ambos discretos e não claramente relacionados ao tratamento. Na comparação direta, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os três medicamentos em relação a nenhum parâmetro, nem em termos de eficácia nem de segurança.

A IL-23 desempenha papel crucial na ativação dos linfócitos T e na produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17. Ao inibir a IL-23, os medicamentos anti-IL-23 reduzem a resposta inflamatória subjacente na psoríase, diminuindo assim a proliferação de queratinócitos e a formação de placas cutâneas características da doença.<sup>3</sup> A eficácia e segurança dos três medicamentos anti-IL-23 aprovados (risanzumabe, tildraquizumabe, guselcumabe) foram demonstradas em ensaios clínicos e na prática clínica,<sup>4-6</sup> e os resultados do presente estudo apoiam esse fato. Dois estudos anteriores, por meio de análises de comparação indireta, sugerem que as três alternativas seriam comparáveis em termos de eficácia e segurança, embora sugeriram que o tildraquizumabe possa ter eficácia ligeiramente inferior.<sup>7,8</sup> Um estudo recente (que seja de conhecimento dos autores, o único até o momento) comparando os diferentes medicamentos anti-IL-23 na psoríase argumenta que todos os três apresentam eficácia e segurança semelhantes, sem diferenças entre eles.<sup>9</sup> Os

resultados do presente estudo são semelhantes e também não foram encontradas diferenças entre os três grupos, embora o pequeno tamanho da amostra limite o poder estatístico dessa comparação e a possibilidade de análise de subgrupos (gravidade da psoríase, localização, artrite psoriásica etc.).

As principais limitações do presente estudo são o pequeno tamanho amostral, sua natureza retrospectiva e o seguimento limitado do tratamento de um ano.

Em conclusão, guselcumabe, tildraquizumabe e risanzumabe mostraram redução ao longo do tempo nas medidas biológicas (PASI, DLQI, ASC, IGA, resposta do acometimento do couro cabeludo, ungueal, genital, de dobras cutâneas) para o tratamento da psoríase. Não foram encontradas diferenças significantes na evolução do efeito ao longo do tempo entre os diferentes tratamentos – todos os três tratamentos funcionaram igualmente. Estudos com amostras maiores são necessários para corroborar esses resultados e investigar a presença de diferenças entre os três inibidores de IL-23 atualmente utilizados no tratamento da psoríase.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Miguel Mansilla-Polo: Manejo de tratamentos e procedimentos clínicos, contribuindo para o desenvolvimento desse artigo, teve acesso aos dados e desempenhou um papel na redação desse manuscrito.

Guillermo Barges-Navarro: Manejo de tratamentos e procedimentos clínicos, contribuindo para o desenvolvimento desse artigo, teve acesso aos dados e desempenhou um papel na redação desse manuscrito.

Conrad Pujol-Marco: Manejo de tratamentos e procedimentos clínicos, contribuindo para o desenvolvimento desse artigo, teve acesso aos dados e desempenhou um papel na redação desse manuscrito.

Rafael Botella-Estrada: Supervisionou o trabalho, teve acesso aos dados e participou da redação desse manuscrito.

Antonio Sahuquillo-Torrlaba: Supervisionou o trabalho, teve acesso aos dados e desempenhou um papel na redação desse manuscrito.






## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00032.
2. Vu A, Ulschmid C, Gordon KB. Anti-IL 23 biologics for the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22:1489–502.
3. Torres T. Selective IL-23 inhibitors: the new kids on the block in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109:674–6.

4. Chiricozzi A, Costanzo A, Fargnoli MC, Malagoli P, Piaserico S, Amerio P, et al. Guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2021;31:3–16.
5. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab in the management of psoriasis: a review of the real-world evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1649–58.
6. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392:650–61.
7. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:173–92.
8. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14:e0220868.
9. Elgaard CDB, Iversen L, Hjuler KF. Guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab in a real-world setting: drug survival and effectiveness in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat*. 2023;34:2133531.

Miguel Mansilla-Polo  a,b,\*  
Antonio Sahuquillo-Torrallba  a,b,  
Conrad Pujol-Marco  a,b,  
Guillermo BARGUES-Navarro  a,b  
e Rafael Botella-Estrada  a,b,c

<sup>a</sup> *Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valência, Espanha*

<sup>b</sup> *Departamento de Dermatologia, Instituto de*

*Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valência, Espanha*

<sup>c</sup> *Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Valencia, Valência, Espanha*

\* Autor para correspondência.

E-mail: [miguel.yecla96@hotmail.com](mailto:miguel.yecla96@hotmail.com) (M. Mansilla-Polo).

Recebido em 12 de março de 2024; aceito em 27 de abril de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.07.034>

2666-2752/ © 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).