

## DESCRIÇÃO DAS OCORRÊNCIAS DE PRM'S RELACIONADOS A FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS NO PAINEL DE NOTIFICAÇÕES DE FARMACOVIGILÂNCIA, NO PERÍODO DE 2018 A 2021

Raiany Tôrres de Almeida<sup>1</sup>  
Stéphanie Oliveira de Abreu<sup>1</sup>  
Renata Aparecida Fontes<sup>2</sup>

[raianytorres19@gmail.com](mailto:raianytorres19@gmail.com)

**ÁREA DE CONHECIMENTO:** Ciências da Saúde

### RESUMO

Os ansiolíticos atuam sobre o SNC, exercendo ação seletiva sobre a ansiedade. O principal representante da classe dos ansiolíticos são os BZD's. O uso de forma indiscriminada desses fármacos, pode trazer graves consequências como a ocorrência de PRM, dentre eles as RAM's. O presente estudo analisou 398 notificações de casos suspeitos decorrentes da utilização de fármacos ansiolíticos, especialmente os BZD's notificados através do painel de notificações de farmacovigilância no Brasil, no período de janeiro de 2018 até dezembro de 2021. Dentre esses dados é possível verificar o aumento de ocorrência de suspeitas de RAM's relacionadas ao uso dos ansiolíticos ao longo dos anos. Diante disso, faz-se um alerta a população e aos profissionais da área da saúde referente ao uso racional desses medicamentos, principalmente os BZD's e também sua contribuição com as notificações no VigiMed, para que os medicamentos possam continuar sendo monitorados, trazendo melhoria para a saúde pública.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ansiolíticos; Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; Farmacovigilância.

### INTRODUÇÃO

A sociedade atual está lidando com um problema crescente: a ansiedade, que é causada por altos níveis de estresse, pressão psicológica e outros fatores. Com isso, tem ocorrido um aumento de busca por substâncias que tragam alívio para essas condições e causem um bem-estar físico e mental. Dentre essas substâncias,

---

<sup>1</sup> Acadêmicas do curso de Farmácia da Univértix – Centro Universitário.

<sup>2</sup> Farmacêutica Bioquímica Analista Clínica – Mestre em Ciências Farmacêuticas. Professora da Univértix – Centro Universitário – Matipó.

estão os ansiolíticos, medicamentos utilizados no tratamento da ansiedade (FELIX *et al.*, 2021).

Os ansiolíticos, chamados de calmantes, tranquilizantes e sedativos, atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), exercendo uma ação seletiva sobre a ansiedade (CARVALHO, DIMENSTEIN, 2004).

A comercialização e prescrição destes medicamentos estão regulamentados na Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (OLIVEIRA, LOPES, CASTRO, 2015).

O principal representante da classe dos ansiolíticos são os Benzodiazepínicos (BZD) (FÁVERO, DEL OLMO SATO, SANTIAGO, 2018). Os BZD são fármacos depressores do SNC, que possuem efeito ansiolítico, sedativo e anticonvulsivante (RIVERA *et al.*, 2021). O uso de forma indevida ou prolongada desses medicamentos, pode levar a tolerância, dependência e crises de abstinência (MARINHO, DAMASCENA, SANTOS, PENHA, 2021).

Nos últimos anos, houve um aumento do uso dos BZD devido ao uso indiscriminado e de forma excessiva, expondo assim às reações adversas sérias (BASILE, 2014).

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são objeto de estudo da farmacovigilância, devido ao monitoramento das atividades que buscam identificar, avaliar e prevenir os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM). Um método importante utilizado é a Notificação Espontânea (NE), realizada por profissionais da saúde, serviços de saúde e empresas farmacêuticas à autoridade regulatória por conviverem com prescrições e administrações de medicamentos (MODESTO *et al.*, 2016).

Os BZD necessitam de uma atenção especial dos profissionais da saúde, em especial os farmacêuticos, pois estes possuem conhecimento diferenciado que os permitem orientar e alertar os pacientes sobre potenciais riscos à saúde e promover o uso racional de medicamentos (NUNES, BASTOS, 2016).

Assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever as ocorrências de PRM's relacionados a fármacos ansiolíticos, em especial os benzodiazepínicos, notificados através do painel de notificações de farmacovigilância no Brasil, entre os anos de 2018 e 2021.

## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

A ansiedade é um termo usado para descrever um tipo de reação que ocorre diante de situações potencialmente perigosas. É uma sensação de medo, angústia, fobia e apreensão do que está prestes a acontecer. Quando esses sentimentos começam afetar a vida e a rotina, a ansiedade passa a ser considerada um transtorno (NERI, TESTON, ARAÚJO, 2020).

Além dos sintomas psicológicos, a ansiedade também ocasiona sintomas físicos devido a descarga adrenérgica que ocorre durante as crises. Nestas ocasiões pode ocorrer aumento da pressão arterial, sudorese, palpitações, calafrios, vômitos, aumento da frequência respiratória e cardíaca (CRUZ *et al.*, 2020).

O tratamento da ansiedade é multidisciplinar. Envolve tanto terapia comportamental/psicoterapêutica, assim como a utilização de medicamentos, que preferencialmente devem ser prescritos por médicos psiquiatras (ALVES, 2018).

Os medicamentos da classe dos ansiolíticos estão entre as substâncias mais utilizadas para o tratamento da ansiedade (FELIX *et al.*, 2021).

Dentre os ansiolíticos mais utilizados estão os BZD's, estes são fármacos psicotrópicos que atuam no SNC (FARIA *et al.*, 2019), sendo considerados a classe mais utilizada no tratamento da ansiedade e insônia. Os BZD's tornaram fármacos mais prescritos em todo o mundo (AMARAL, 2012).

A comercialização dos BZD's é regulamentada pela Portaria Nº 344 de 12 de maio de 1998 (BRASIL, 1998; FELIX *et al.*, 2021). Esta normativa é direcionada às chamadas substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, também conhecidos como medicamentos controlados. Estes possuem critérios para

dispensação devido a ação no SNC, podendo causar dependência física ou química (FREITAS, MUNER, 2020).

OS BZD's são utilizados com diversas finalidades como no tratamento de distúrbios do sono e dos distúrbios da ansiedade. Seu mecanismo de ação ocorre pela ação seletiva sobre os receptores GABA A, intensificando a resposta do neurotransmissor de inibição, o Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), contribuindo para a abertura dos canais de cloreto. A entrada de íons cloreto resulta em hiperpolarização da membrana, diminuindo a excitação celular (SILVA, FERNANDES, TERRA JÚNIOR, 2018).

Devido a ação depressora no SNC, em especial que ocasiona a indução do sono, os BZD's apresentam uma boa aceitação pela sociedade, desde o início da comercialização. Contudo, o uso indiscriminado dessas substâncias é um fator preocupante. Vários fatores contribuíram para a ascensão desta utilização desordenado, dentre eles estão a facilidade de aquisição sem a prescrição de receita médica, baixo custo e falta de informação ao paciente (SILVA, FERNANDES, TERRA JÚNIOR, 2018).

O uso irracional desta classe de medicamentos gera uma grande preocupação, pois além do risco da ocorrência de Problemas Relacionados a esses Medicamentos (PRM's), dentre eles as Reações Adversas (RA), a utilização dos BZD está associada a tolerância e dependência (OLIVEIRA, LOPES, CASTRO, 2015). As questões relacionadas às RA, inclusive aos BZD's, vem sendo abordadas desde a década de 1970 (CARDOSO, AMORIM, 2013).

Os PRM's, inclusive os causados pelos BZD's estão associados com aumento a frequência de internações, atendimentos de urgência e a mortalidade. Situações em que o uso de medicamentos pode causar a aparição de um resultado negativo relacionado ao medicamento, que pode estar relacionado à necessidade, efetividade ou segurança da terapia farmacológica. Os PRM's são considerados problemas de saúde pública, pois dificultam o alcance do objetivo terapêutico desejado e o surgimento de efeitos indesejáveis (ALBUQUERQUE JÚNIOR *et al.*, 2021).

No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (PNM) aprovada em 1998, teve como propósito garantir a segurança, eficácia, qualidade e a promoção do uso racional dos medicamentos (CARDOSO, AMORIM, 2013).

Em 1999, com a criação da ANVISA, vinculada ao Ministério da Saúde, que possui função de controlar e fiscalizar produtos e serviços que envolvam risco à saúde, entre outras atividades, como por exemplo, a implantação de um programa nacional de farmacovigilância (BRASIL, 1999). Outro fato importante para estruturação da farmacovigilância no Brasil foi, em 2001, a inserção do país como membro do Programa de Segurança dos Medicamentos da OMS (MASTROIANNI, 2013).

As atividades relativas à identificação, avaliação e prevenção de efeitos adversos ou outros PRM's, fazem parte da farmacovigilância (CRFSP, 2015). Esta tem como objetivo garantir que os benefícios referentes à utilização desses produtos sejam maiores que os riscos (MACÊDO, CARVALHO, 2019). Uns dos principais objetivos da farmacovigilância é a melhorar o cuidado com o paciente e garantir a segurança em relação ao uso de medicamentos, avaliando os benefícios, danos, e riscos, incentivando a utilização dos medicamentos de forma segura, racional e efetiva (OPAS/OMS, 2005).

Em 2018 a ANVISA implantou o Painel de Notificações de Farmacovigilância a partir de notificações espontâneas de RA's de medicamentos e vacinas recebidas por meio do VigiMed. O Vigimed, também criado em 2018, é um sistema disponibilizado para cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeitas de RA's aos medicamentos e às vacinas (BRASIL, 2018; BRASIL 2021).

O profissional farmacêutico, dotado de conhecimentos técnicos e habilidades fundamentais na identificação de possíveis PRM's a medicamentos, interações medicamentosas, é uma figura essencial no processo de identificação das RA's e outros problemas relacionados aos medicamentos, inclusive aos BZD's, objetos desse estudo (CRFSP, 2015).

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa descritiva com abordagem quantitativa. O estudo descritivo engloba um conjunto de variáveis durante um período de tempo predeterminado, com o objetivo de caracterizar uma determinada população ou fenômeno. Uma abordagem quantitativa envolve a quantificação dos dados representados em números, opiniões e informações, usando técnicas estatísticas (MARINHO, DAMASCENA, SANTOS, PENHA, 2021).

Neste trabalho foram avaliadas as ocorrências de PRM's causadas por fármacos ansiolíticos, em especial os benzodiazepínicos, notificados no Painel de Notificações de Farmacovigilância, disponibilizado pela ANVISA (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>). Foram avaliadas as notificações de PRM's do painel entre os anos de 2018 e 2021, no Brasil.

As variáveis foram avaliadas referentes às características do paciente (sexo, faixa etária), notificações suspeitas por estado brasileiro, por tipo de entrada no VigiMed, por tipo de notificador, por medicamentos e eventos adversos (PRM's mais comuns, gravidade, desfecho).

Os dados foram obtidos foram organizados utilizando o *Microsoft Office Excel*, sendo realizada estatística descritiva.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Por se tratar de um Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso, o trabalho encontra-se em andamento e neste momento serão apresentados apenas resultados parciais.

Foram avaliados 398 casos suspeitos de PRM's causados pela utilização de BZD's no Sistema de Farmacovigilância da ANVISA entre janeiro de 2018 até o mês de dezembro de 2021, sendo 1 caso no ano 2018, 43 em 2019, 110 em 2020, e 244 casos até o mês de dezembro de 2021.

A grande parte das notificações de RAM's por medicamento no período pesquisado, foram da utilização do Clonazepam (45,23%), seguida do Diazepam (23,87%) (TABELA 1).

**Tabela 1:** Notificação por medicamento suspeito.

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>% DO TOTAL</b>
Clonazepam	180	45,23%
Diazepam	95	23,87%
Lorazepam	56	14,07%
Alprazolam	49	12,31%
Bromazepam	18	4,52%
<b>TOTAL</b>	<b>398</b>	<b>100,00%</b>

**Fonte:** VigiMed – ANVISA.

São diversos os representantes da classe dos BZD's, no estudo de Marco, Navarro e Contiéri (2015), os mais utilizados na clínica são Clonazepam, Diazepam, Bromazepam, Alprazolam e Lorazepam. O consumo dos BZD's apesar de ser uma substância segura, as ocorrências de seus efeitos adversos se agravam com o aumento das vendas e do uso abusivo.

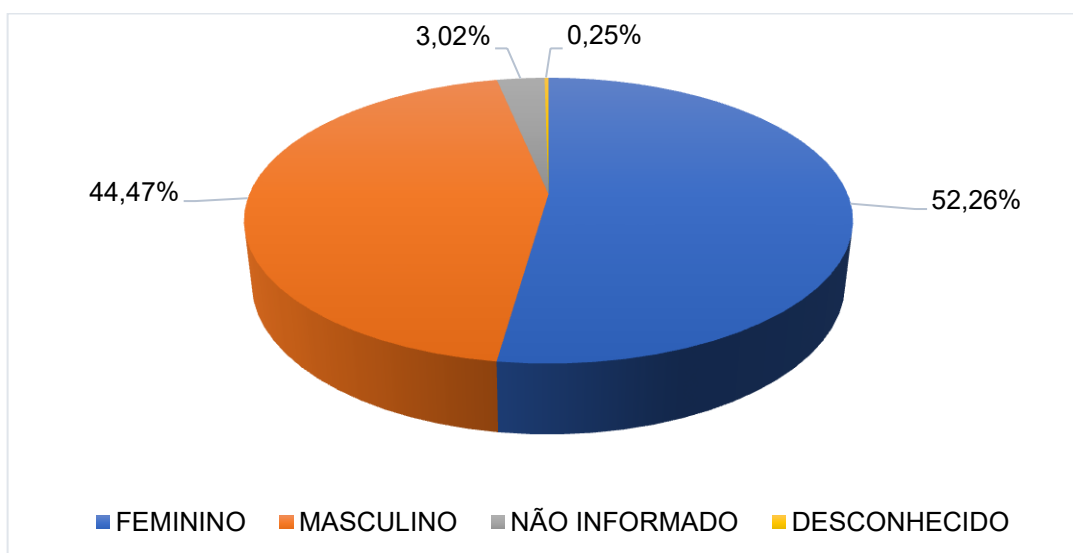
Em relação à frequência de notificações suspeitas por estado brasileiro, o maior número de notificações não apresentou o estado de origem, em seguida foram notificadas pelo estado de São Paulo (15,08%), Distrito Federal (8,29%), e Minas Gerais (7,79%) (TABELA 2).

**Tabela 2:** Frequência de notificações suspeitas por estado brasileiro.

ESTADO	TOTAL	% DO TOTAL
Não informado	181	45,48%
São Paulo	60	15,08%
Distrito Federal	33	8,29%
Minas Gerais	31	7,79%
Espirito Santo	17	4,27%
Rio de Janeiro	16	4,02%
Ceará	14	3,52%
Santa Catarina	10	2,51%
Paraná	9	2,26%
Bahia	8	2,01%
Rio Grande do Sul	7	1,76%
Rio Grande do Norte	3	0,75%
Roraima	2	0,50%
Goiás	2	0,50%
Piauí	2	0,50%
Amazonas	1	0,25%
Maranhão	1	0,25%
Rondônia	1	0,25%
<b>TOTAL</b>	<b>398</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: VigiMed – ANVISA.

Foram 52,26% notificações do sexo feminino, 44,47% do sexo masculino (FIGURA 1).



**Figura 1:** Frequência de notificações por sexo.

De acordo com Vitor; Lopes; Menezes; Kerkohff (2011), diversos estudos têm mostrado que a automedicação acontece com mais frequência entre as mulheres do

que homens. Para Felix (2021), o público feminino representa maior quantidade de usuários destes medicamentos, porque os homens frequentam menos os serviços de saúde, e apresentam maior resistência aos tratamentos medicamentosos.

Os PRM's mais comuns notificados foram sonolência (15,33%), nível de consciência deprimido (8,54%) e erro de prescrição do produto (8,29%) (TABELA 3).

**Tabela 3:** Frequência de notificação por PRM's mais comuns.

PRM	TOTAL	% DO TOTAL
Sonolência	61	15,33%
Nível de consciência deprimido	34	8,54%
Erro de prescrição do produto	33	8,29%
Dependência de droga ou medicamento	28	7,04%
Insônia	21	5,28%
Medicamento ineficaz	21	5,28%
Agitação	19	4,77%
Cefaleia	17	4,27%
Outros	164	41,21%
<b>TOTAL</b>	<b>398</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: VigiMed – ANVISA.

No estudo de Silva; Fernandes; Terra Júnior (2018) relata que, os efeitos adversos descritos sobre o uso de BZD, inclui a sonolência excessiva.

Dessa forma, de acordo com Oliveira; Lopes e Castro (2015) é importante que o farmacêutico auxilie no uso racional do medicamento, esclarecendo ao paciente que estes medicamentos podem proporcionar seus possíveis efeitos adversos, reforçando que o medicamento deve ser utilizado de maneira correta, no horário certo e no prazo estabelecido.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notório o aumento das suspeitas de reações adversas notificadas no sistema de farmacovigilância da ANVISA (VigiMed) ao longo dos anos. É de grande importância realizar as notificações no sistema de farmacovigilância, os problemas relacionados a medicamentos, como as possíveis reações adversas, para contribuir com o monitoramento em relação a utilização de medicamentos, e assim, promover o uso racional de medicamentos, trazendo melhoria para a saúde pública.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE JUNIOR, Luiz Antonio Barros *et al.* Importância da farmácia clínica para a identificação e resolução de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM). **Revista Saúde em Foco**, São Paulo, v.1, n.13, p. 9-17, jan, 2021.

ALVES, Bárbara. **Óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) no tratamento da ansiedade**. Orientadora: Rafaela Karin de Lima. 2018. 27 f. Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, v.1, n.4, 2018.

AMARAL, Bruno Daniel Alves do; MACHADO, Kaliana Larissa. **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência**. Orientadora: Profa. Dra. Lenita Brunetto Bruniera. 2012. 30 f. Monografia (Especialização em farmacologia). UNIFIL - Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2012.

BASILE, Ricardo Portugal. **Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idosos**. Orientador: Moacyr Luiz Aizenstein. 2014. 205 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, 2014.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9782-26-janeiro-1999-344896-publicacaooriginal-1-pl.html>. Acesso em: 24.jun.2022.

BRASIL. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html). Acesso em: 02.jun. 2022.

BRASIL – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – **Vigimed** - 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed> Acesso em: 27 de jun. 2022.

BRASIL – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – **Notificações de farmacovigilância**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acesso em: 27 de jun. 2022.

CARDOSO, Marco André; AMORIM, Márcia Aline Leal. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 4, n. 2, p. 33-56, jul-dez, 2013.

CARVALHO, Lúcia de Fátima; DIMENSTEIN, Magda. O modelo de atenção à saúde e o uso de ansiolíticos entre mulheres. **Estudos de Psicologia**, Natal, v. 9, n. 1, p. 121-129, jan-abr, 2004.

CRFSP. **Farmacovigilância - A importância da notificação de reações adversas e queixas técnicas pelo farmacêutico.** Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/orienta%C3%A7%C3%A3o-farmac%C3%AAutica/644-fiscalizacao-parceira/geral/6874-a-importancia-da-farmacovigilancia.html>. Acesso em: 02.jun. 2022.

CRUZ, Maria Cristina Natasha Lima *et al.* Ansiedade em universitários iniciantes de cursos da área da saúde. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 14644-14662, set-out, 2020.

FARIA, Jamille Sara Silva *et al.* Benzodiazepínicos: revendo o uso para o desuso. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 98, n. 6, p. 423-426, nov-dez, 2019.

FÁVERO, Viviane Rosset; DEL OLMO SATO, Marcelo; SANTIAGO, Ronise Martins. Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade? **Visão acadêmica**, Curitiba, v. 18, n. 4, p. 98-106, out-dez, 2018.

FELIX, Franceildo Jorge *et al.* Ansiedade e o uso indiscriminado de ansiolíticos. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, Pombal, v.11, n.1, p. 49-55, jan-mar, 2021.

FREITAS, Ana Flávia Morais de; MUNER, Luana Comito. A importância do farmacêutico no controle e dispensação da morfina conforme a Portaria nº 344/98 – Ministério da Saúde. **Revista Cathedral**. [s.l.], v. 2, n. 3, p. 187-200, set, 2020.

MACÊDO, Giovanna Gabrielly Custódio; CARVALHO, Mariana Albernaz Pinheiro de. Atuação dos profissionais da equipe de enfermagem na farmacovigilância: revisão integrativa da literatura. **Revista Espaço para a Saúde**, Curitiba, v.20, n.2, p. 78-89, dez, 2019.

MARCO, Bianca Aparecida de; NAVARRO, Fernanda Flores; CONTIERI, Natália Bertini. Estudo sobre o uso irracional de benzodiazepínicos realizado em uma drogaria particular localizada na cidade de Ibaté-SP. **Revista Científica da FHO|UNIARARAS**. São Paulo, v. 3, n. 2, 2015.

MARINHO, Aila Cohim Hereda de Freitas; DAMASCENA, Rodrigo Santos; SANTOS, Ana Luísa Moura; PENHA, Irlana Nascimento da Silva. Análise do perfil de utilização de medicamentos ansiolíticos em uma unidade da Farmácia da Família no Sudoeste Baiano. **Research, Society and Development**, Bahia, v. 10, n.16, p. e163101623467, nov-dez, 2021.

MASTROIANNI, Patricia de Carvalho. Farmacovigilância: para a promoção do uso correto de medicamentos. **Revista de la Organización de Farmacéuticos | Ibero-latinoamericanos**. Madrid- Spain, v.23, n.3, p.85-86, set, 2013.

MODESTO, Ana Carolina Figueiredo *et al.* Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Goiânia, v. 40, n.3, p. 401-410, jul-set, 2016.

NERI, João Vítor Denis; TESTON, Ana Paula Margioto; ARAÚJO, Daniela Cristina de Medeiros. Uso de ansiolíticos e antidepressivos por acadêmicos da área da saúde: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 75673-75686, out, 2020.

NUNES, Bianca Silva; BASTOS, Fernando Medeiros. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Saúde & ciência em ação**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 71-82, ago-dez, 2016.

OLIVEIRA, Joana Darc Lima de; LOPES, Lisiane Amim Mota; CASTRO, Geane Freitas Pires de. Uso Indiscriminado dos Benzodiazepínicos: a contribuição do farmacêutico para um uso consciente. **Revista Transformar**, Rio de Janeiro, n. 7, p. 214-226, nov, 2015.

OPAS/OMS. **A importância da farmacovigilância**: Monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

SILVA, Eduardo Gomes; FERNANDES, Dione Rodrigues; TERRA JÚNIOR, André Tomaz. Uma abordagem ao uso indiscriminado de medicamentos benzodiazepínicos. **Revista Científica FAEMA**, Ariquemes, v.9, n. ed esp, p. 610-614, mai-jun, 2018.

VITOR, Ricardo Sozo; LOPES, Caroline Panone; MENEZES, Honório Sampaio; KERKHOFF, Carlos Eduardo. Padrão de consumo de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.1, n.13, p. 1629-1638, mar, 2011.