



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DUPLA TERAPIA COM GLICOPIRRÔNIO E INDACATEROL VERSUS MONOTERAPIA COM GLICOPIRRÔNIO NO TRATAMENTO DA DPOC

Pesquisador: JOÃO ADRIANO DE BARROS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 78922517.6.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.760.410

Apresentação do Projeto:

A DPOC é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade no mundo. Em 2000, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) essa doença ocupava a quarta maior causa de mortalidade no mundo. Estima-se que no Brasil entre 3 e 7 milhões de pessoas possuem algum grau de DPOC, com uma prevalência de 15,8% em pessoas acima dos 40 anos. Segundo dados do ministério da saúde aproximadamente 92 bilhões de reais foram gastos em 2010 com internações pelo DPOC. Segundo dados da DATASUS entre os anos de 2008 e 2015, 877 mil hospitalizações tiveram como causa essa doença. Esses números mostram o quão necessário é fazer um tratamento correto para doença visando evitar suas complicações. O tratamento da DPOC vem ficando cada vez mais eficaz, aumentando a qualidade de vida e expectativa de vida das pessoas acometidas por essa doença. Dentre os fatores que auxiliam na melhora do paciente nós não podemos nos esquecer dos avanços na área farmacológica. É claro que também devemos nos lembrar de retirar o paciente da exposição aos fatores de risco, como tabagismo, incentivar a prática de atividades físicas, reabilitação pulmonar e prevenir exacerbações, complementando assim o tratamento. Esse tratamento busca como objetivo uma diminuição dos sintomas, melhora do estado de saúde, melhora na tolerância de exercícios, redução dos riscos e controle das exacerbações.

Dentre as principais medicações disponíveis para o tratamento da DPOC nós temos o Indacaterol, um 2 – agonista de longa ação e o Ultibro, que é uma associação do Indacaterol com o Glicopirrônio, esse um anticolinérgico de longa ação. O Indacaterol é um remédio relativamente

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



novo no mercado, foi aprovado pela ANVISA em 2010, segundo a indicação de ser um bronco dilatador de longo prazo, para desobstrução de via aérea em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a grave. A associação desses dois medicamentos também demonstrou melhoras clínicas significativas na função pulmonar.

Esse estudo tem o objetivo de mostrar qual tratamento é o mais adequado para se obter o melhor controle da doença, buscando uma melhora na função pulmonar, redução das exacerbações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Para isso será feito uma avaliação objetiva com testes espirométricos para e uma avaliação subjetiva através de um questionário aplicado nos pacientes participantes. Baseado na literatura espera-se como resultado um maior benefício e eficácia terapêutica ao adicionar-se um segundo broncodilatador no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em pacientes com DPOC moderado.

Desenho do estudo

Esse estudo é um ensaio clínico controlado cruzado (cross-over). O estudo é primário, analítico, longitudinal (com seguimento de, aproximadamente, 3 meses) e prospectivo, randomizado, duplo-cego e intervencional. Ou seja, haverá intervenção direta sobre os pacientes. É qualitativo, uma vez que fará aplicação de questionário, o qual investigará parâmetros como: qualidade de vida, melhora da dispneia e sintomatologia, e quantitativo, uma vez que analisará os valores do teste de espirometria. A variável em análise, portanto, é a função pulmonar, isso inclui a percepção subjetiva do paciente sobre o resultado dos valores espirométricos (volumes pulmonares e valores difusionais). De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, constituirão a população de estudo uma média 30 pacientes, homens e mulheres com DPOC moderado. Os parâmetros aqui citados serão avaliados na Unidade de Cardiologia e Pneumologia do Hospital de Clinicas da UFPR.

Critérios de inclusão

Pacientes (homens e mulheres) com DPOC confirmadas por espirometria- o diagnóstico da doença será feito por realização da espirometria que permitirá confirmar a obstrução ao fluxo de ar através do resultado da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) inferior a 0,70 após o uso de broncodilatador inalatório (VEF1/CVF). O paciente deve possuir doença estável, ou seja, sem necessidade de internação hospitalar nos trinta dias anteriores a avaliação. Apresentar funções neurocognitivas preservadas. Ser adulto e concordar em participar do estudo.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.760.410

Critérios de exclusão

Pacientes com infecção do trato respiratório ou que foram hospitalizados por exacerbação no último mês.

A randomização será feita por números gerados por computador – software e a alocação será por envelopes opacos selados e numerados sequencialmente. A pesquisa será realizada a partir de prontuários (todos arquivados e pertencentes a Unidade de Cardiologia e Pneumologia do Hospital de clínicas da UFPR obtidos a partir do ano de 2010); aplicação de questionário e por provas de função pulmonar (espirometria, volumes pulmonares e difusão). Os dados da prova de função pulmonar incluem capacidade vital forçada, capacidade pulmonar total, volume expiratório forçado no primeiro segundo, volume residual, relação VEF1/CVF, relação VR/CPT, fluxo expiratório forçado 25%-75% e difusão pulmonar. Os pacientes, que estão estáveis, classificados como DPOC moderados serão os incluídos no estudo. Os dados da pesquisa serão obtidos em espirometria individualizada e entrevista pelos pesquisadores. Os pacientes, com o diagnóstico prévio da doença, serão convidados, por contato pessoal com pesquisador, a participar do estudo enquanto estiverem no serviço de Pneumologia do Hospital de Clinicas da UFPR. O diagnóstico deve ser confirmado e revisado com a análise da espirometria do paciente, sendo a presença de obstrução ao fluxo de ar através do resultado da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) inferior a 0,70 após o uso de broncodilatador inalatório (VEF1/CVF) o critério para o diagnóstico. E a classificação (DPOC moderado) será baseada no grau de obstrução ao fluxo aéreo determinado pela prova de função pulmonar, ou seja, tal dado será retirado da espirometria prévia do paciente com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 50-80% do previsto. Para avaliação da função pulmonar será utilizado o espirômetro da marca koko.

Na Unidade de Cardiologia e Pneumologia do Hospital de Clinicas da UFPR O TCLE será entregue para os pacientes e, se concordarem em participar da pesquisa e assinarem o TCLE, os pacientes, com diagnóstico determinado, receberão tratamentos diferentes (que são os recomendados) para a mesma doença (DPOC), sendo que antes e após cada tratamento, os pacientes realizarão prova espirométrica. Como há duas opções de tratamento, a monoterapia broncodilatadora com glicopirrônio (LAMA) e a dupla terapia com glicopirrônio e indacaterol (LAMA e LABA), metade dos pacientes serão randomicamente alocados para receber primeiramente a monoterapia glicopirrônio 50ug 1x/dia e depois a dupla-terapia Indacaterol 110 ug tomado 1x/dia e glicopirrônio 50ug 1x/dia e outra metade para receber antes a dupla-terapia e depois a

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



monoterapia. As cápsulas e inaladores utilizados para administração das drogas serão idênticos.

O tempo de tratamento com cada opção terapêutica será de 4 semanas, e cada tratamento será administrado no período da manhã, nenhum outro broncodilatador deve ser usado 1 semana antes ou durante o estudo, com exceção dos broncodilatadores de resgate. O consumo de refrigerante, café, chá e o tabagismo horas antes e durante a investigação espirométrica também serão minimizados.

Nenhum dos grupos saberá, nem mesmo o experimentador, qual fármacos os grupos estarão recebendo. O período de wash-out será feito com broncodilatador de curta duração (Aerolin® spray) por 7 dias entre cada opção terapêutica.

Nesse estudo, a variável dependente é representada pela função pulmonar, a qual é verificada por valores espirométricos, volumes pulmonares e valores difusionais, nos indicando, indiretamente, a resposta terapêutica. A variável independente é representada pela administração medicamentosa. O método a ser utilizado na análise é a estatística inferencial, que tem como objetivo fazer generalizações para a população de estudo a partir da amostra obtida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Primários

Os objetivos primários dessa pesquisa são:

- Comparar o efeito da monoterapia broncodilatadora com glicopirrônio (LAMA) frente à dupla terapia com glicopirrônio e indacaterol (LAMA e LABA) em pacientes portadores de DPOC moderado.
- Determinar a mais adequada terapêutica medicamentosa desses broncodilatadores de longa duração.

Objetivos Secundários

- Analisar se há diferença nas variáveis: qualidade de vida, melhora da melhora da dispneia, melhora da função pulmonar e melhora do grau de obstrução e sintomatologia nos pacientes por meio da aplicação de questionário.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS (de acordo com o projeto de pesquisa)

Um risco absolutamente teórico e inerente a qualquer pesquisa é a quebra de confidencialidade e a

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



identificação dos pacientes, entretanto este risco não se aplica a pratica dessa pesquisa, vide termo de confidencialidade firmado pelos pesquisadores.

Outro risco do trabalho a ser realizado ocorre devido as drogas utilizadas, pois estas podem gerar efeitos adversos. Ao utilizar brometo de glicopirrônio as reações adversas mais comuns ocorrem entre 1% e 10% dos e são elas: boca seca, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal (possíveis sintomas de gastroenterite), dificuldade para dormir, nariz escorrendo ou entupido, espirros (rinite), dor de garganta, dor musculoesquelética, dor no pescoço. Outras possíveis reações adversas podem ocorrer, mas não são tão comuns. Elas ocorrem em 0,1% a 1% dos pacientes e são elas: desconforto estomacal após a alimentação (possíveis sinais de dispepsia), cáries dentais, dor nas extremidades (ex.: braços e pernas), dor nos músculos, ossos ou articulações do tórax, erupções cutâneas (rash), cansaço, fraqueza, sensação de pressão ou dor nas bochechas ou testa (possíveis sintomas de congestão sinusal), tosse com catarro, irritação da garganta, sangramento do nariz, dor ao urinar e urinar frequente (possíveis sinais de cistite), dificuldade e dor para urinar (possíveis sinais de disúria), palpitações, dormência. Alguns efeitos secundários com frequência desconhecida coceira, alteração da voz (rouquidão). Há também a possibilidade de reações mais graves, que também só ocorrem em 0,1% a 1% dos pacientes, são elas: batimentos cardíacos irregulares (possíveis sinais de fibrilação atrial), altos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia; sintomas típicos incluem sede ou fome excessiva e urinar frequentemente). A frequência de algumas reações adversas é desconhecida: inchaço, principalmente da língua, lábios, face e garganta (possíveis sinais de angioedema), dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face, erupção cutânea, coceira e urticária (sinais de reações alérgicas), dificuldade em respirar com chiado ou tosse (sinais de broncoespasmo paradoxal). Outro possível risco é uma dose excessiva de brometo de glicopirrônio e nesse caso teremos uma síndrome anticolinérgica- porém a pesquisa terá controle sobre as doses do medicamento.

Ao utilizar indacaterol também poderemos ter algumas reações adversas, as mais comuns ocorrem em cerca de 10% dos pacientes e são elas: combinação de garganta inflamada, nariz escorrendo, nariz entupido, espirros, tosse e dor de cabeça com ou sem febre. Outras ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes e são elas: dor de cabeça, tontura, tosse, espasmo muscular, dor de garganta, sensação de pressão ou dor nas bochechas ou testa (sinusite), dor muscular, inchaço das mãos, tornozelos e pés, aperto no peito (problemas cardíacos), palpitações, sede excessiva, aumento da quantidade de urina, aumento do apetite com perda de peso, cansaço, alto nível de açúcar no sangue (que são sinais de uma doença chamada diabetes), nariz escorrendo, dor nos ossos e juntas, dor no peito, coceira / Erupção cutânea. As mais graves são: sintomas de reações de

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



hipersensibilidade, tais como dificuldade para respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face, urticária, erupção cutânea, sintomas de broncoespasmo paradoxal, como dificuldade para respirar com chiado ou tosse. Outras reações são mais incomuns, tais como: batimento cardíaco irregular, batimento cardíaco acelerado, dor nos músculos, formigamento ou dormência. Uma quantidade maior do que a indicada pode gerar: batimento cardíaco rápido ou irregular, respiração rápida, confusão, cansaço (sinais de acidose metabólica), fraqueza muscular, espasmos musculares, batimento cardíaco anormal (sinais de baixo nível de potássio no sangue), tremor, dor de cabeça, náuseas, vômitos, sonolência, alto nível de açúcar no sangue, porém a pesquisa terá controle sobre as doses dos medicamento.

Além disso a aplicação de questionário pode trazer desconforto ou constrangimento.

BENEFÍCIOS (de acordo com o projeto de pesquisa)

O uso correto do algoritmo farmacológico da DPOC é essencial para pacientes com a doença. O estudo em questão possui potencial para trazer benefícios para a sociedade, pois pacientes com sintomas de DPOC ou com muitas exacerbações em um ano muitas vezes acabam deixando de ser economicamente ativos. Com o conhecimento sobre qual é o tratamento mais efetivo para pacientes com DPOC moderado a redução dos sintomas clássicos será capaz de proporcionar uma melhor qualidade de vida e proporcionará a eles a capacidade de realizar tarefas e atividades que exijam adequada função pulmonar. Além disso, a repercussão positivas no sistema público de saúde, com menos gastos com internações e tratamento de exacerbações também é uma provável consequência. Ao entender qual opção (mono terapia ou dupla terapia) é a mais adequada para prevenção da progressão da doença, poderá haver uma redução da morbidade e do número de exacerbações. Além de benefícios para o paciente e sociedade, o estudo também contribuirá com a ciência. Os resultados obtidos com essa pesquisa podem reforçar os dados da literatura ou indicar a necessidade de mais pesquisas nessa área da saúde.

Visando proteger e minimizar qualquer risco eventual, ocorrerá o acompanhamento próximo e periódico de todos participantes da pesquisa pelos pesquisadores. Esse acompanhamento será por contato direto no laboratório de função pulmonar do Hospital de Clinicas da UFPR ou telefone. Todo e qualquer efeito colateral será criticamente avaliado, com registro imediato em prontuário e avaliação clínica para análise da possibilidade de suspensão do medicamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem fundamentada do ponto de vista científico e sua relevância se justifica pela

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.760.410

contribuição que trará para a identificação da melhor estratégia terapêutica a ser aplicada para pacientes portadores de DPOC. Ver campo para RECOMENDAÇÕES.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver campo para RECOMENDAÇÕES.

Recomendações:

Assim que possível, anexar à PB o projeto de pesquisa atualizado, com a re-inclusão da aplicação do questionário. É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências apontadas no parecer número 2.660.420 de 24/05/2018, citadas abaixo, foram devidamente respondidas pelo Pesquisador. A Emenda pode ser aprovada.

1. Revisar o texto do TCLE com relação à aplicação de questionário para o participante de pesquisa;

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. No TCLE os participantes são orientados em caso de necessidade a procurar o pronto atendimento mais próximo. No entanto é necessário garantir que os mesmos também serão atendidos se procurarem o Serviço de Função Pulmonar, que é co-responsável pela pesquisa. Desta forma, é necessário que pesquisador anexe uma declaração do Serviço de Função Pulmonar concordando em atender todos os pacientes de pesquisa que o procurarem por qualquer intercorrência. ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Atualizar os conteúdo informados no preenchimento das informações nas informações básicas na PB.

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.760.410

pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados. É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1013349.pdf	05/06/2018 14:45:56		Aceito
Outros	RESPOSTAPARAASPENDENCIAS.pdf	05/06/2018 14:43:12	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	TCLECORRIGIDOCONFORMEPENDENCIAok.docx	05/06/2018 14:42:55	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	PROJETOTCCCORRIGIDOCOMQUESTIONARIOTERCEIRAVERSAO.docx	05/06/2018 14:42:00	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAOSERVICODEFUNCAOPULMONAR.pdf	05/06/2018 14:41:17	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_A_PENDENCIA_4.pdf	26/02/2018 19:13:24	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	TCLECORRIGIDOCONFORMEPENDENCIA.docx	26/02/2018 19:11:53	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	RESPOSTAdasPENDENCIAS.docx	26/02/2018 19:11:22	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	PROJETOTCCCORRIGIDOCONFORMEPENDENCIAALTERACOESDESTACADASretiradoquestionario.docx	26/02/2018 19:10:22	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOTCC.pdf	16/10/2017 21:25:37	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	16/10/2017 21:24:58	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	TERMODERESPONSABILIDADESNO PROJETO.pdf	16/10/2017 21:24:06	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSOPARAUTILIZACAODEDADOSDEARQUIVOS.pdf	16/10/2017 21:23:22	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	QUALIFICACAODETODOSOSPESQUI	16/10/2017	EMANUELLE	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.760.410

Outros	DORESECOLABORADORES.pdf	21:22:34	FERREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAODECOMPROMISSODOS PESQUISADORES.pdf	16/10/2017 21:22:02	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAODEUSOESPECIFICODO MATERIALEOUDADOSCOLETADOS.p	16/10/2017 21:21:30	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAODETORNARPUBLICOO SRESULTADOS.pdf	16/10/2017 21:21:00	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	TERMODECONFIDENCIALIDADE.pdf	16/10/2017 21:20:28	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	CONCORDANCIADOSSERVICOSENV OLVIDOSNAPESQUISA.pdf	16/10/2017 21:19:50	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAODECONCORDANCIADO ORIENTADORDOALUNO.pdf	16/10/2017 21:19:12	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Outros	OFÍCIODOPESQUISADORENCAMINH ANDOPROJETOAOCEPHC.pdf	16/10/2017 21:18:07	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	16/10/2017 21:13:27	EMANUELLE LEONEL FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 08 de Julho de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br