

# O USO DO METOTREXATO NA PSORÍASE

## THE USE OF METHOTREXATE IN PSORIASIS

SILVANA APARECIDA PLAÇA BAPTISTA<sup>1\*</sup>, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica Responsável Técnica e Professora Especialista da Farmácia Escola UNINGÁ.

\* Avenida XIX de Novembro, 513, Ourizona, Paraná, Brasil. CEP 87170000. [sil\\_pt13@hotmail.com](mailto:sil_pt13@hotmail.com)

Recebido em 05/08/2014. Aceito para publicação em 18/08/2014

### RESUMO

A psoríase é uma doença crônica inflamatória da pele muito comum que atinge cerca de 1 a 3% da população, com surtos de intensidade variável intercalado por períodos de remissão, que está associada a vários fatores desencadeantes. Pacientes com fases de moderada a grave da doença, normalmente são tratados com terapias sistêmicas. O metotrexato tem sido a base desta terapia, o qual atua na divisão celular, tem ação anti-inflamatória e efeito nos linfócitos circulantes e cutâneos. No entanto, deve-se avaliar tanto a sua eficácia quanto os seus malefícios, pois é uma droga que possui alta toxicidade. Com seu uso prolongado, podem-se manifestar efeitos adversos em órgãos como fígado e rins, e causar intolerância ao tratamento. Mesmo com todos os efeitos adversos gerados pelo medicamento, estudos relatam que o metotrexato é a droga mais utilizada no tratamento da doença por sua ótima eficácia. Este estudo teve como objetivo resumir as características mais relevantes da imunopatogênese, apresentação clínica, tratamento da psoríase utilizando o metotrexato e recomendações sobre o seu uso.

**PALAVRAS-CHAVE:** Psoríase, metotrexato, efeitos adversos, tratamento.

### ABSTRACT

The psoriasis is a common chronic inflammatory disease of skin that reaches about 1% or 2% of the population, with outbreaks of variable intensity interspersed with periods of remission that are associated a lot of triggering factors. Patients with moderate and severe stage of the disease, usually are treated with systemic therapy. The methotrexate has been the basis of this therapy, which acts on cell division, has anti-inflammatory action and effects on circulating lymphocytes and cutaneous. However, should evaluate both their efficacy as their effects because it is a drug of high toxicity. With prolonged use, can be manifested adverse effects on kidneys and liver and cause intolerance to treatment. Even with all the adverse effects caused by the drug, studies report that methotrexate is the drug most commonly used to treat the disease by your effectiveness. This study aimed to summarize the most relevant features of the immunopathogenesis, clinical presentation, and treatment of psoriasis using methotrexate and recommendations on their.

**KEYWORDS:** Psoriasis, methotrexate, adverse effects, treatment.

### 1. INTRODUÇÃO

A Psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente de etiologia desconhecida, entretanto, sabe-se que tem uma base hereditária, provavelmente multifatorial, ou seja, a sua herança é poligênica e requer fatores ambientais para a sua expressão. Infecção de pele, estresse fisiológico, tabagismo, abuso de álcool, medicamentos betabloqueadores e antimaláricos são considerados fatores desencadeantes para a doença<sup>1,2</sup>.

A doença é caracterizada por hiperplasia epidérmica e ativação imune inapropriada mediada por estímulos persistente de linfócitos T, que liberam citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) alfa causando manifestações cutâneas ou articulares<sup>3</sup>.

A psoríase acomete cerca de 1 a 3% da população mundial, afetando homens e mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos e na fase mais tardia a partir de 55 anos<sup>4</sup>.

O tratamento da psoríase se divide em tópico e sistêmico. A terapêutica tópica deve ser individualizada e selecionada levando em conta a extensão, localização e duração da psoríase, bem como a resposta a tratamentos tópicos anteriores. Entretanto, a eficácia do tratamento tópico em monoterapia é muito reduzida e pouco duradoura, sendo necessária a sua aplicação frequente e regular. Portanto, o tratamento tópico pode ser também um adjuvante, associado ao tratamento sistêmico, no qual o mesmo pode ter ação emoliente e queratolítica aumentando a hidratação e remoção das escamas na pele como exemplo pode citar o ácido salicílico, análogos de vitamina D3 (colecalfiferol), retinoides e corticosteroides. Em casos mais graves, recomenda-se o uso de medicamentos imunossuppressores (sistêmico) que inibem a resposta imune, diminuindo a inflamação e o infiltrado celular, melhorando as lesões presentes na psoríase<sup>4,6</sup>. O metotrexato está entre a droga sistêmica mais utilizada no tratamento da psoríase moderada a grave, no qual será a base deste artigo<sup>5,6</sup>.

Contudo, pelo fato do metotrexato ter extrema importância no arsenal terapêutico da psoríase tanto

em monoterapia quanto associado às medicações mais modernas como os imunomoduladores, este estudo possui como objetivo resumir as características mais relevantes da imunopatogênese, apresentação clínica e tratamento da psoríase utilizando o metotrexato e recomendações sobre o seu uso.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constituiu-se em uma revisão de literatura a fim de identificar a importância do metotrexato no arsenal terapêutico da psoríase em monoterapia ou mesmo associado às medicações mais modernas como os imunobiológicos.

O levantamento bibliográfico abrangeu publicações descritas na base de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), utilizando como palavras-chave: Psoríase, metotrexato, efeitos adversos e tratamento. Os artigos revisados e selecionados abordaram o assunto desde 2009 a 2014.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Definição

A psoríase é uma doença cutânea de evolução crônica, com surtos de intensidade variável intercalados por períodos de remissão. A extensão da lesão se diferencia desde um aspecto discreto e localizado até um aspecto generalizado<sup>7</sup>.

Vários fatores ambientais como o trauma mecânico, infecções bacterianas, uso de medicamentos, estresse, tabagismo e abuso de etanol contribuem para o desenvolvimento da psoríase<sup>8</sup>.



Figura 1. Psoríase ungueal. Fonte: Godoy RR., 2013<sup>10</sup>.

A doença é classificada de várias formas, onde a psoríase em placa ou vulgar é o tipo mais comum, e apresenta lesões eritemato pápulo descamativas de caráter assintomática com predileção nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombo-sacral. A psoríase

se gutata ou eruptiva aguda pápulo escamosa ocorre em cerca de 10% dos pacientes e acomete tronco e raiz dos membros. Já a psoríase invertida é mais comum em crianças, se manifesta em regiões das fraldas e apresenta lesões menos descamativas. A psoríase ungueal possui manifestação clínica isolada associada a outras formas de psoríase, como depressões puntiformes, ou seja, presença de manchas amareladas nas unhas e mãos (Figura 1).

Na psoríase pustulosa tem-se a presença de pústulas na pele com lesões localizadas ou generalizadas. A psoríase eritrodérmica provoca manifestações grave, onde causa eritema na maior parte da superfície corporal. A Psoríase palmo plantar causa lesões que aparecem como fissuras nas mãos e solas dos pés<sup>1,2,9</sup>.

Cerca de 6 a 42% dos pacientes com psoríase desenvolvem algum tipo de acometimento articular, ou seja, a artrite psoriática, (Figura 2) causando inflamações nas articulações, principalmente mãos e pés, e em seu estado mais grave atinge a coluna vertebral. A artrite psoriática é de causa desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos e ambientais estão envolvidos<sup>1,2,9</sup>.



Figura 2. Artrite psoriática. Fonte: Godoy RR., 2013<sup>10</sup>.

Portanto, é de suma importância entender a imunopatogenia da psoríase, onde ainda sabe-se pouco sobre esta doença de caráter auto-imune, e possui muitas divergências no seu diagnóstico<sup>10</sup>.

### Imunopatogênese

Na psoríase ocorrem modificações de células do sistema imune inato e adquirido, onde as células do sistema imune inato quando ativadas produzem citocinas e fatores de crescimento que agem sobre as células do sistema imune adquirido ou vice-versa<sup>7,11</sup>.

Inicialmente a ativação do sistema imune inato ocorre pelas células dendríticas e queratinócitos do sistema imune inato<sup>11</sup>. As células dendríticas ativadas produzem um tipo de antígeno (não definido) que migra para o linfonodo, e assim, os linfócitos T o ativa. Para que a ativação ocorra, é indispensável uma ligação (sinapse imunológica) entre as proteínas da membrana da célula que apresenta o antígeno e dos linfócitos T<sup>1</sup>.

Os linfócitos T ativados dos doentes com psoríase se diferenciam em linfócitos T CD4+ tipo 1 (produtores de TNF-alfa, LTh1, IL2, INF-gama), LT CD8 tipo 1 (produtores de Ltc1, TNF-alfa, INF-y, perforinas e granzima B) e linfócitos T CD4+ tipo 17 (produtores de IL-17, TNF-alfa, LTh17, IL-16 e IL-22)<sup>1,11</sup>.

Os linfócitos T migram para a pele por meio de moléculas de adesão, que estão na membrana da célula endotelial cutânea ativada (E-selectina e ICAM-1)<sup>1</sup>. Os Ltc 1 estão na epiderme e os LTh na derme. Na derme, os mesmos se juntam com as células dendríticas e macrófagos produzem as citocinas formando um processo inflamatório<sup>1</sup>.

A ativação de células dendríticas e os macrófagos também leva a produção de IL-12, IL-23. A IL-12 estimula a proliferação dos LTh-1, a IL-23 e dos LTh-17.

As citocinas Th-17 estimulam o aumento dos queratinócitos e a produção proteínas inflamatórias. Já o aumento de Th1 leva a produção de moléculas que também ativam o processo inflamatório, como o TNF-alfa e INF-gama<sup>1</sup>. Com isso, a psoríase caracteriza-se por lesões róseas ou avermelhadas, cobertas de escamas secas e esbranquiçadas que se alternam conforme os períodos de agravamento da doença<sup>11</sup>.

Contudo, a psoríase tem como principal agente celular os linfócitos T, no qual hiperproliferação dos queratinócitos é estimulada pelas citocinas liberadas pelos linfócitos T, e pelos próprios queratinócitos quando os mesmos se proliferarem de forma que são resistentes a apoptose, levando a modificações na superfície da pele. Esses tipos de células T, os mastócitos, as células dendríticas, os granulócitos e as citocinas são encontradas nas lesões da psoríase<sup>8</sup>.

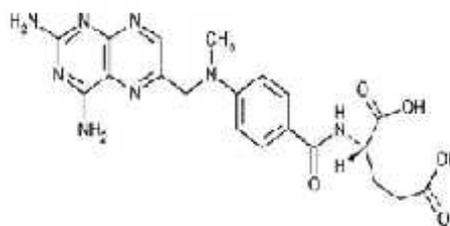
Vale ressaltar que a IL-6, o TNF-alfa e a IL-17 são citocinas relacionadas à patogenia da aterosclerose<sup>1</sup>. Nos últimos anos, tem sido observado que os doentes com psoríase de grau mais elevado têm um risco maior de morte por doenças cardiovasculares, como enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico<sup>12</sup>. Godoy RR (2013)<sup>10</sup> afirma que este grupo de risco também está relacionado a pessoas obesas com psoríase, pois acabam sendo mais propensas a desenvolverem estes males, pois sentem vergonha das lesões visíveis, e por isso não praticam exercícios físicos, ou seja, se tornam sedentárias.

### Metotrexato na psoríase

O metotrexato (MTX) conhecido como Ácido L-Glutâmico, N-4{-(2,4-diaminopteridiny1-6metil metilamino benzamido ácido pentanóico)} (**Figura3**) tem como aspecto pó laranja amarelado cristalino, possui peso molecular de 454,44g/mol e sua fórmula molecular é C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub><sup>13</sup>.

No ano de 1951, foram visíveis os primeiros efeitos do MTX na psoríase. Em 1972, o

FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou e padronizou a droga para o tratamento da psoríase. No entanto, acreditou-se que seu efeito ocorria somente sobre a proliferação dos queratinócitos (propriedade antiproliferativa), porém, atualmente, perceberam novas atuações, como a ação do metotrexato sobre os linfócitos e seu efeito como um potente mediador antiinflamatório<sup>14</sup>. Atualmente, sabe-se que o MTX é um antimetabólico, indicado como antineoplásico, antipsoriático, e antirreumático análogo do ácido fólico<sup>13</sup>.



**Figura 3.** Estrutura química do metotrexato. Fonte: Guimarães LB. *et al*, 2013<sup>13</sup>.

O seu mecanismo consiste na entrada do fármaco nas células, através de um sistema de transporte ativo, ligando-se e inibindo de maneira competitiva e irreversível a enzima diidrofolato redutase. Dessa forma, não ocorre a conversão de diidrofolato para tetraidrofolato nos quais são responsáveis pelo processo de síntese de DNA e RNA. O MTX também age inibindo de forma parcialmente reversível, a enzima timidilato sintetase envolvida na proliferação celular<sup>12,3</sup>.

Segundo Bressan *et al.* (2010)<sup>14</sup> o MTX também gera acúmulo de adenosina, onde esta se liga ao receptor A2A nas células endoteliais, inibindo a quimiotaxia de neutrófilos, apoptose, liberação de TNF-alfa, IFN-gama, IL-12 e IL-6, resultando na sua ação antiinflamatória.

O MTX tem efeito tanto nos linfócitos circulantes quanto nos cutâneos. *In vitro*, os queratinócitos são mais resistentes aos seus efeitos citotóxicos do que os linfócitos, comprovando sua propriedade imunossupressora<sup>14</sup>.

O tratamento sistêmico é feito conforme o grau da psoríase, que pode ser classificada como moderada a grave, onde o melhor tratamento depende do tipo da psoríase, da extensão das lesões, idade, ocupação e condições gerais da saúde<sup>15</sup>. Sendo assim, o MTX é indicado nos casos graves de psoríase, sendo particularmente mais indicado na psoríase artropática, eritrodérmica, palmoplantar e pustulosa<sup>1</sup>.

O MTX possui excelente eficácia para amenizar a doença, no qual os pacientes geralmente não apresentam sequelas, sendo portanto, uma das drogas mais utilizadas devido o seu baixo custo, eficácia e comodidade posológica<sup>16</sup>.

O MTX possui absorção variável, sendo que em doses orais baixas (25 a 30 mg/m<sup>2</sup>) é absorvido no trato

gastrointestinal, e em doses maiores tem pouca absorção devido ao efeito de saturação<sup>13</sup>.

Sua biodisponibilidade é de 60% e quando absorvido é distribuído para os tecidos corpóreos. As maiores concentrações são encontradas nos rins, vesícula biliar, baço, fígado e pele. Esta disponibilizado sob a forma de comprimidos de 2,5 mg ou de solução injetável de 2ml contendo 50mg da droga (25mg/ml)<sup>14</sup>.

### Efeitos adversos

O MTX pode apresentar efeitos adversos a curto e a longo prazo. Os efeitos em curto prazo envolvem úlceras orais ou gastrointestinais, acne, alopecia e nodulose reumatóide no sistema digestório, como anorexia, diarreia e pneumonite intersticial, com maior prevalência em pacientes com hipoalbuminemia<sup>14</sup>. Os efeitos em longo prazo podem ser alterações hepáticas, nefrotoxicidade, fibrose pulmonar, linfomas e risco cardiovascular<sup>14, 17, 18</sup>.

Em indivíduos idosos podem ser observados efeitos adversos mais comumente. Esta faixa etária está mais sujeita a presença de comorbidades, como diabetes melítus e obesidade, esta última constitui fator de risco para lesão hepática pelo MTX. Além do mais, nos pacientes com comorbidades ou idosos há a utilização de vários medicamentos concomitantemente, o que traz dificuldades na seleção da terapia sistêmica mais adequada<sup>14</sup>.

O MTX é muito eficaz, mas a sua toxicidade impede o seu uso prolongado. Existem alguns fatores de risco que aumentam a toxicidade do MTX quando ocorrem concomitantemente ao uso do mesmo, são eles: obesidade, alcoolismo, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e idade avançada<sup>14, 15, 17, 19</sup>.

Ataíde *et al.* (2003)<sup>20</sup> acreditam que a toxicidade do MTX é aumentada com a depleção do folato, podendo ser minimizada com o uso profilático de ácido fólico. Segundo Neves, C.; Jorge, R.; Barcelos, A. (2009)<sup>19</sup> a suplementação com ácido fólico reduz alguns efeitos adversos, como a hepatotoxicidade, efeitos gastrointestinais, alopecia e estomatite.

### Recomendações durante o uso do metotrexato

Inicialmente, administra-se uma dose de 10 a 25mg, via oral, intramuscular ou endovenosa e, uma vez alcançada a resposta clínica, a posologia deve ser gradualmente reduzida até a dose mínima eficaz<sup>14</sup>.

Após cinco dias da ingestão da primeira dose, o doente deve realizar hemograma completo devido ao risco de pancitopenia. Na rotina laboratorial do tratamento envolve também, exames de uréia e creatinina para avaliação da atividade renal<sup>14</sup>.

Com o uso prolongado do fármaco é recomendada a biópsia hepática frequentemente para verificação de alterações histológicas, como fibrose ou cirrose. Em caso

de alteração moderada a grave deve-se interromper o tratamento com MTX e evitar o abuso de etanol e de outros medicamentos hepatotóxicos<sup>10</sup>.

Portanto, deve fazer um acompanhamento antes e durante o tratamento com MTX, garantindo assim ao paciente mínima toxicidade<sup>14</sup>. Após a eficácia terapêutica obtida e o quadro dermatológico ou articular estiverem estabilizados, inicia-se uma redução de dose, até atingir o equilíbrio, entre a menor dose possível e o efeito terapêutico desejável. Tratamentos tópicos concomitantes são desejáveis, pois auxiliam na obtenção de resultados terapêuticos mais precoces<sup>21</sup>.

Em pacientes idosos, o MTX deve ser utilizado com cautela, considerando que eles apresentam perda natural da função renal resultando facilmente em intoxicação pela droga<sup>14</sup>.

No entanto, quanto às interações medicamentosas, as drogas que aumentam o nível plasmático do MTX são os antiinflamatórios não hormonais, as sulfonamidas, a probenecida, o cloranfenicol, as fenotiazinas, a fenitoína e a tetraciclina. As drogas que têm o fígado como órgão-alvo (retinóides e álcool), aumentam a hepatotoxicidade<sup>14</sup>.

De acordo com Bressan *et al.* (2010)<sup>14</sup> o MTX é contra indicado na gravidez ou lactação, insuficiência hepática e/ou renal, úlcera péptica, leucopenia, plaquetopenia, anemia, infecção ativa, hepatopatia, alteração da função renal, doença péptica crônica, infecção pelo HIV e ingestão excessiva de álcool.

## 4. CONCLUSÃO

O MTX, um imunossupressor, com ação antiinflamatória, continua mantendo sua importância no arsenal terapêutico da psoríase, em monoterapia ou mesmo associado às medicações mais modernas como os imunobiológicos. É utilizado como profilático, nos casos mais avançados da psoríase, resultando em uma melhora satisfatória da doença.

A escolha do melhor tratamento depende da apresentação e severidade da doença, do custo benefício e da vontade por qualidade de vida do paciente.

Podemos observar que pelo fato do tratamento da psoríase ser longo, o uso do MTX deve ser utilizado com cautela, pois possui alta toxicidade, podendo ocasionar desde um mal estar até problemas hepáticos e renais, por isso o doente deve ser avaliado antes devido às contraindicações e durante o tratamento deve ser feito ajustes de doses conforme a necessidade para evitar aumento de sua toxicidade no organismo do doente. Além disso, quando o tratamento é prolongado, recomenda-se o acompanhamento do tratamento com hemogramas, e se necessário fazer biópsia hepática evitando assim complicações graves.

Contudo, com esta revisão bibliográfica podemos observar que não existe cura para a psoríase, mas um tratamento de controle com o MTX proporciona uma melhora na qualidade de vida ao doente.

## REFERÊNCIAS

- [1] Shwetz GA. Avaliação dos pacientes em uso de imunobiológicos do ambulatório de psoríase do hospital de clínicas. [tese] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2012.
- [2] Manzoni SAP. Avaliação de sintomas depressivos de cuidadores de pacientes pediátricos com dermatite atópica, psoríase e vitiligo. [tese] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.
- [3] Carneiro SCS. Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas. [tese] São Paulo: Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
- [4] Torres T, Velho GC, Sanches M, Selares M. Psoríase na era dos biológicos. Revista Acta med Port 2010; 23:493-8.
- [5] Gonçalves PR. Desfechos relatados pelo paciente com Psoríase moderada à grave em tratamento com Imunobiológicos. [tese] Curitiba: Universidade federal do Paraná; 2013.
- [6] Esteves I. Psoríase: recentes avanços na compreensão da doença e sua terapêutica. [tese] Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013.
- [7] Moreira ER, Souza KPR. Psoríase a Doença e sua terapêutica. Rev Brasileira de Ciências da Saúde. 2008; 15:75-9.
- [8] Hobold D. Aspectos nutricionais no tratamento da psoríase. [tese] Criciúma: Universidade do extremo sul Catarinense; 2012.
- [9] Carneiro JN. Artrite psoriática em pacientes com psoríase: avaliação de características clínicas e epidemiológicas em um grupo de 133 pacientes brasileiros. Anais Bras Dermatol. 2012; 87(4):539-44.
- [10] Godoy RR. Eficácia e segurança de biológicos utilizados em psoríase moderada a grave: revisão sistemática e meta-análise. [tese] Curitiba: Universidade federal do Paraná; 2013.
- [11] Arruda SC, *et al.* Avanços e desafios da enfermagem na produção científica sobre Psoríase. Rev Bras Enferm. 2011; jan/fev; 64(1):168-75.
- [12] Torres T, Filipe P. Interleucina -17 como alvo terapêutico na psoríase. Acta Med Port 2014 mar/abr;27(2):252-8.
- [13] Guimarães LB, Moraes AMJ. Proposição de excipiente-padrão para o fármaco metotrexato manipulado em cápsulas a partir de um levantamento teórico. 2013; 3(1):1-13.
- [14] Bressan AL, Fontenelle E, Silva SR, Gripp AC. Imunossuppressores na Dermatologia. Anais Bras Dermatol. 2010; 85(1):9-22.
- [15] Torres T, Bettencourt N. Psoríase: o assassino invisível. Rev. Port Cardiol. 2014; 33:95-9.
- [16] Pinto GM, Filipe P. Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placa em idade não Pediátrica com Biológicos. Acta Med Port 2012; 25(2):125-41.
- [17] Modesto FN, *et al.* Recomendações específicas para o uso do metotrexato injetável no tratamento da artrite reumatóide. [tese] Uberlândia: Centro universitário do Triângulo; 2013.
- [18] Porro AM, *et al.* Consenso brasileiro de psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento. 2ª ed. Sociedade Brasileira

de Dermatologia. [acesso 22 jun. 2014] Disponível em: [http://www.ufrgs.br/textecc/traducao/dermatologia/files/outros/Consenso\\_Psoríase\\_2012.pdf](http://www.ufrgs.br/textecc/traducao/dermatologia/files/outros/Consenso_Psoríase_2012.pdf).

- [19] Neves C, Jorge R, Barcelos A. A Teia de toxicidade do Metotrexato. Acta Reumatol. 2009; 34:11-34.
- [20] Ataíde DST, *et al.* Ulceração das placas psoriáticas - efeito cutâneo adverso do metotrexato em altas doses no tratamento da psoríase: relato de três casos. Anais Bras Dermatol 2003 nov/dez; 78(6):749-53.
- [21] Marques SA. Consenso brasileiro de psoríase 2009: guias de avaliação e tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia. [acesso em 22 jun.2014] Disponível em: [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340065364Arquivos\\_Pdfs\\_Capitulo8.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340065364Arquivos_Pdfs_Capitulo8.pdf).

