

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 16/2016**

**Micofenolato de mofetila para o
tratamento de neurite óptica
recorrente bilateral**

**Belo Horizonte
Outubro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Micofenolato de mofetila.

Indicação na bula: O micofenolato de mofetila está indicado para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos. Também está indicado para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco e hepático alogênico.

Pergunta: Eficácia e segurança do micofenolato de mofetila para o tratamento de neurite óptica.

Evidências: Não foram encontradas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliassem o micofenolato de mofetila para o tratamento da neurite óptica. Foram incluídos dois estudos observacionais retrospectivos em pacientes com neuromielite óptica (NMO) e transtorno do espectro NMO. Um estudo em 90 pacientes relatou que o tratamento inicial com rituximabe, micofenolato de mofetila, e, em menor grau, azatioprina reduz significativamente as taxas de recaída. Além disso, pacientes para os quais o tratamento inicial falhou, muitas vezes alcançam remissão quando o tratamento é trocado de um para outro desses medicamentos. Outro estudo em 59 pacientes relatou que o tratamento com micofenolato de mofetila reduz a taxa de recaída, estabiliza ou melhora a incapacidade, e é bem tolerado em pacientes com NMO e transtorno do espectro NMO.

Conclusões: Ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a segurança do micofenolato de mofetila em comparação com outros tratamentos para neurite óptica são necessários.

CONTEXTO

A neurite óptica aguda é a neuropatia óptica mais comum que afeta adultos jovens. A neurite óptica é tradicionalmente dividida em termos clínicos nas formas típica e atípica. A forma típica é geralmente associada com a esclerose múltipla ou considerada como uma síndrome desmielinizante clinicamente isolada com risco de evolução para esclerose múltipla em pessoas brancas. A forma atípica está associada a causas imunomediadas não relacionadas a esclerose múltipla, tais como neurite óptica associada a doenças sistêmicas e neuromielite óptica. Um método alternativo realiza a classificação por causa imunomediada em neurite óptica associada a esclerose múltipla, neurite óptica associada a neuromielite óptica, neurite óptica associada a doenças sistêmicas e outras formas de neurite óptica idiopática sem doença sistêmica (neurite óptica isolada recorrente, neurite óptica inflamatória crônica recidivante e neurite óptica isolada solitária). A desmielinização ocorre tanto nas formas típica como atípica, dependendo da causa. Pacientes com neurite óptica decorrente de transtornos do espectro de neuromielite óptica¹ ou de neurite óptica inflamatória crônica recidivante devem ser diagnosticados o mais cedo possível pois se constituem como um grupo de risco para grave perda visual⁽¹⁻³⁾.

1-População acometida: Pacientes com neurite óptica recorrente bilateral.

2-Prevalência/Incidência: A neurite óptica típica é mais frequente em jovens adultos, de etnia branca^(1,4). A forma atípica é mais comum em pessoas com menos de 12 anos ou mais de 50 anos de origem africana, asiática ou descendes da Polinésia. A incidência de neurite óptica unilateral em todo o mundo varia de 0,94 a 2,18 casos por 100.000 pessoas por ano. Taxas observadas no Japão, de 1,6 casos por 100.000 pessoas por ano, são semelhantes aos da Suécia (1,46 por 100.000 ao ano) e Reino Unido (1 por 100.000 ano). Estudos de incidência mostram uma preponderância do sexo feminino, embora a proporção de homens e mulheres na coorte japonesa (1:22) é maior do que em coortes do norte da Europa (1:3), sugerindo que diferenças raciais podem existir. As taxas de

¹ Também conhecida como doença ou síndrome de Devic, é uma doença inflamatória autoimune que acomete os nervos ópticos e a medula espinhal.

incidência tendem a ser maior em latitudes mais elevadas, durante a primavera, e em pessoas de ascendência do Norte da Europa. Nos adultos, a incidência de neurite óptica bilateral simultânea em populações brancas é baixa e, como em todas as crianças com neurite óptica bilateral simultânea, o risco de desenvolvimento de esclerose múltipla é baixo ⁽¹⁾.

3-Curso da doença: A apresentação clínica clássica de neurite óptica consiste em dor periocular, muitas vezes retrobulbar, que precede frequentemente a perda de visão e é tipicamente associada com discromatopsia². A dor é agravada pelo movimento do olho, que sugere inflamação do nervo óptico adjacente aos músculos oculares. Dores oculares ou de cabeça não agravada pelo movimento dos olhos ou neurite óptica indolor podem indicar inflamação no canal óptico ou espaço intracraniano. Após a recuperação de neurite óptica, os pacientes podem experimentar deficiência ao brilho, visão reduzida em luz brilhante e fraqueza visual. Os sinais e sintomas de neurite óptica podem ser agravados por um aumento da temperatura corporal devido ao exercício, ao banho, a febre devido à infecção, refeições quentes, estresse emocional ou cognitivo, ou altas temperaturas ambientes. Este fenômeno chamado de Uhthoff é causado pelo bloqueio de condução transiente, e é normalmente observado durante a fase de recuperação de neurite óptica. Outro sinal apresentado é a deficiência da percepção do movimento em profundidade, tais como encher um copo de água ou acompanhar o fluxo de veículos no trânsito, conhecido como fenômeno de Pulfrich⁽²⁾. Na fase aguda, desmielinização inflamatória ocorre, resultando em diferentes graus de bloqueio de condução e perda visual. A neurite óptica típica apresenta sintomas unilaterais e dor periocular leve que piora com o movimento dos olhos. Apresenta perda visual unilateral leve a moderada seguida por melhora espontânea e pode apresentar inchaço no disco óptico. Outros fatores e sintomas que podem estar associados são os fenômenos de Uhthoff, de Pulfrich e episódios neurológicos prévios auto-limitados. A forma atípica tem acometimento bilateral simultâneo ou rapidamente sequencial, com severa dor periocular ao acordar e perda de visão indolor. A perda visual é grave (pior do que 6/60 ou 20/200), sem recuperação inicial dentro de três semanas após o início. Assim, a

² Distúrbio de visão em que não se distingue bem as cores.

dor periocular e a progressão da perda da visão podem durar por mais de duas semanas. É observado grave inchaço do disco óptico, estrela macular (neuroretinite), hemorragias no disco óptico, inflamação do segmento antero-posterior e exsudados na retina. Pode estar associada a história familiar ou a história de neoplasia prévia ⁽¹⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Cellcept®

2-Princípio ativo: Micofenolato de mofetila

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Registro: 101000539. Validade: 04/2021. Citar: Profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos. Profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco e hepático alogênico. Deve ser usado em associação com a ciclosporina e corticosteroides ⁽⁵⁾.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes com transplante renal, cardíaco ou hepático alogênico. Deve ser usado concomitantemente com ciclosporina e corticosteroide ⁽⁶⁾.

b) EMA

Sim Não

Indicação: indicado em combinação com ciclosporina e corticosteroides para a profilaxia da rejeição aguda do transplante em pacientes com transplante renal, cardíaco ou hepático alogênico ⁽⁷⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento da neurite óptica é constituído por duas abordagens principais: uso de corticoides e plasmaférese⁽¹⁾.

Para neurite óptica típica, doses elevadas de metilprednisolona são mais prescritas (500 mg por dia por via oral durante 5 dias ou 1 g por dia por via intravenosa durante 3 dias) e os pacientes são acompanhados clinicamente, independentemente do tratamento, dentro das próximas semanas para verificar recuperação⁽¹⁾.

Para neurite óptica atípica, após investigações adequadas, o tratamento é iniciado com o regime de metilprednisolona intravenosa (1 g por dia por 3 a 5 dias), seguido por uma manutenção prolongada por via oral, com o desmame de 4 a 6 meses. Em caso de recaída após o tratamento inicial, a dose de corticoides por via oral pode ser aumentada, ou um curso adicional de metilprednisolona intravenosa pode ser dado e um imunossupressor poupador de esteroide considerado. Se esteroides em altas doses iniciais não promoverem melhora efetiva da visão, sendo a causa a desmielinização, a plasmaférese pode ser considerada. Para neurite óptica relacionada com o lúpus, ciclofosfamida pode ser considerada⁽¹⁾.

Os imunossupressores considerados em caso de recaída para o tratamento da neurite óptica atípica são⁽¹⁾:

Azatioprina: assumindo que as concentrações tiopurina metiltransferase são normais, pode ser iniciada com 25 mg diários e aumento de 50 mg a cada semana. A dose de manutenção é de 2,5 a 3,0 mg/kg por dia.

Micofenolato mofetila: inicia-se com 500 mg por dia, aumentando em 500 mg por semana até atingir dose de manutenção de 1 g duas vezes por dia.

Metotrexato: inicia-se com 7,5 mg por dia até dose de manutenção de 15 mg por dia.

Rituximabe: 1 g nos dias 1 e 14 por via endovenosa a cada seis meses ou quando a contagem de CD19 começar a subir⁽¹⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para o micofenolato de mofetila na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida⁽⁸⁾. A bula do fabricante não possui indicação e, portanto, não possui a posologia para o tratamento de neurite óptica. De acordo com Toosy et al. (2014) a dose recomendada é de 500 mg por dia, aumentando em 500 mg por semana até atingir 2000 mg por dia (1000 mg duas vezes por dia)⁽¹⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 19 de agosto de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado). Não havia preços estabelecidos para o ICMS 18%, por isso somente estão apresentados os preços para o ICMS de 0% (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com micofenolato de mofetila

Medicamento	Primeiro mês		Meses subsequentes	
	Quantidade comprimidos	de Valor mensal	Quantidade comprimidos	de Valor mensal
Referência	70 comprimidos	R\$ 1.038,00	120 comprimidos	R\$ 1.557,00
0% Genérico	(2 caixas de 500 mg com 50 comprimidos cada caixa)	R\$ 674,68	(3 caixas de 500 mg com 50 comprimidos cada caixa)	R\$ 1.012,02

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 18/09/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Micofenolato de mofetila é eficaz e seguro para neurite óptica?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 18/09/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Micofenolato de mofetila é eficaz e seguro para neurite óptica?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontradas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliassem micofenolato de mofetila para neurite óptica.

Mealy et al. (2014) realizaram um estudo multicêntrico retrospectivo em pacientes com neuromielite óptica (NMO) e com transtorno do espectro NMO tratados com azatioprina, micofenolato de mofetila, e/ou rituximabe na Clínica Mayo e no Hospital Johns Hopkins, durante os últimos 10 anos. 90 pacientes foram incluídos, 32 utilizaram azatioprina, 28 micofenolato de mofetila e 30 rituximabe. Rituximabe reduziu a taxa de recaída em 88,2%, com uma taxa de falha ao medicamento de 33%. Micofenolato de mofetila reduziu a taxa de recaída em até 87,4%, com uma taxa de falha de 36%. Azatioprina reduziu a taxa de recaída em 72,1%, mas teve uma taxa de falha de 53%. A taxa de falha com azatioprina é de 53%, significativamente maior em comparação com o micofenolato de mofetila (taxa de falha de 25%) e rituximabe (taxa de falha de 17%) em dose ótima. Mesmo quando a dosagem ótima de micofenato de mofetila e rituximabe não é considerada, as suas taxas de falha de 36% e 33% ainda são mais baixas do que a taxa de falha com azatioprina. Tratamento inicial com rituximabe, micofenolato de mofetila, e, em menor grau, azatioprina reduz significativamente as taxas de recaída em pacientes com transtorno do espectro NMO e NMO. Pacientes para os quais o tratamento inicial falha, muitas vezes alcança remissão quando o tratamento é trocado de um para outro desses medicamentos ⁽⁹⁾.

Huh et al. (2014) avaliaram a eficácia e a segurança do tratamento com micofenolato de mofetila em pacientes com transtorno do espectro NMO e NMO. Foram analisados retrospectivamente 59 prontuários de pacientes que foram tratados com micofenolato de mofetila em 3 centros de referência na Coreia. Dos 59 pacientes, 1 teve de interromper o uso de micofenolato de mofetila no primeiro mês devido a rash. Os 58 pacientes remanescentes foram incluídos na análise. A média anual da taxa de recaída após micofenolato de mofetila foi significativamente menor do que a taxa de recaída antes do uso do medicamento (0,0 versus 1,5; $p < 0,001$). Os escores da escala de status de incapacidade expandida também diminuiu significativamente após o tratamento com micofenolato de mofetila (3,0 versus 2,5; $p = 0,005$). Trinta e cinco pacientes (60%) foram livres de recaída, e as pontuações da escala de status de incapacidade expandida foram estabilizadas ou melhoraram em 53 pacientes (91%). Quatorze pacientes interromperam o tratamento com micofenolato de mofetila devido à recaída (10 pacientes), rash (1 paciente), gravidez (1 paciente), e problemas financeiros (2 pacientes). O tratamento com micofenolato de mofetila foi geralmente bem tolerado, dos 59 pacientes, 14 eventos adversos associados com micofenolato de mofetila foram relatados, incluindo rash ($n = 1$), amenorreia ($n = 2$), herpes zoster ($n = 1$), cistite ($n = 3$), pneumonia ($n = 1$), hipotensão ($n = 1$), fadiga ($N = 1$), e ligeira perda de cabelo ($n = 4$). Neste estudo observacional, o tratamento com micofenolato de mofetila reduziu a taxa de recaídas, estabilizou ou melhorou a incapacidade, e foi bem tolerado ⁽¹⁰⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente não dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento de neurite óptica. Os medicamentos que estão no SUS que foram relatados para o tratamento da doença são ⁽¹¹⁾:

Componente Básico da Assistência Farmacêutica:

- Fosfato sódico de prednisolona solução oral 1,34 mg/mL e 4,02 mg/mL.
- Prednisona 5 mg e 20 mg comprimidos.

Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

- Metilprednisolona 500 mg injetável: PCDT da Doença de Crohn, Transplante Cardíaco (sem PCDT), Transplante de Coração e Pulmão (sem PCDT), Transplante de Medula ou Pâncreas (sem PCDT), Transplante de Pulmão (sem PCDT), PCDT da Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria e PCDT da Imunossupressão no Transplante Renal.
- Azatioprina 50 mg comprimido: PCDT da Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Transplante cardíaco (sem PCDT), Transplante de Coração e Pulmão (sem PCDT), Transplante de pulmão (sem PCDT), PCDT do Transplante Renal, PCDT de Uveítes Posteriores Não Infecciosas, PCDT da Anemia Aplástica Constitucional, PCDT da Artrite Reumatoide, PCDT da Dermatomiosite e Polimiosite, PCDT da Doença de Crohn, PCDT da Esclerose Múltipla, PCDT da Esclerose Sistêmica, PCDT da Hepatite Autoimune, PCDT do Lúpus Eritematoso Sistêmico, PCDT da Miastenia Gravis, PCDT da Retocolite Ulcerativa, Transplante de Medula ou Pâncreas (sem PCDT) e PCDT da Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria.
- Metotrexato 2,5 mg comprimido e 25 mg/mL injetável (ampola com 2 mL): PCDT da Artrite Psoríaca, PCDT da Artrite Reumatoide, PCDT da Dermatomiosite e Polimiosite, PCDT da Doença de Crohn, PCDT da Esclerose Sistêmica, PCDT da Espondilite Ancilosante, PCDT da Espondilopatia Inflamatória, PCDT do Lúpus Eritematoso Sistêmico e PCDT da Psoríase.
- Micofenolato mofetila 500 mg: Transplante Cardíaco (sem PCDT), PCDT da Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria e PCDT da Imunossupressão no Transplante Renal.
- Rituximabe 500 mg: PCDT da Artrite Reumatoide.

Além do tratamento medicamentoso, o SUS também dispõe do tratamento de plasmaférese, registrado no SIGTAP sob código 03.06.02.001-7 - AFERESE TERAPEUTICA ⁽¹²⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

Não foram encontradas recomendações de agências internacionais de ATS ou organizações internacionais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Micofenolato de mofetila não possui indicação em bula para o tratamento da neurite óptica. Não foram encontradas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliassem o micofenolato de mofetila para o tratamento da neurite óptica. Foram incluídos dois estudos observacionais retrospectivos em pacientes com NMO e transtorno do espectro NMO. Um estudo em 90 pacientes relatou que o tratamento inicial com rituximabe, micofenolato de mofetila, e, em menor grau, azatioprina reduz significativamente as taxas de recaída. Além disso, pacientes para os quais o tratamento inicial falhou, muitas vezes alcançam remissão quando o tratamento é trocado de um para outro desses medicamentos. Outro estudo em 59 pacientes relatou que o tratamento com micofenolato de mofetila reduz a taxa de recaída, estabiliza ou melhora a incapacidade, e é bem tolerado em pacientes com NMO e transtorno do espectro NMO. Ensaio clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a segurança do micofenolato de mofetila em comparação com outros tratamentos para neurite óptica são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):83-99. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70259-X. Review.
2. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, Leavitt J, Marignier R, Paul F, Schippling S, Sindic C, Villoslada P, Weinshenker B, Plant GT. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol.* 2014 Aug;10(8):447-58. doi: 10.1038/nrneurol.2014.108. Epub 2014 Jul 8. Review. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2014 Aug;10(8):i.
3. Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, Plant GT, Lee AG. Optic neuritis. *Eye (Lond).* 2011 Jul;25(7):833-42. doi: 10.1038/eye.2011.81.
4. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Sep 11;112(37):616-25; quiz 626. doi: 10.3238/arztebl.2015.0616.
5. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Cellcept. Bula do Profissional. 29 out. 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9497022015&pIdAnexo=2919724>. Acesso em: 18 set. 2016.
6. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Cellcept. Labeling revision. label approved on 07/09/2015 (PDF) for NDA no. 204369. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/050722s033,050723s032,050758s030,050759s038lbl.pdf>. Acesso em: 18 set 2016.
7. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Cellcept. Product Information. 01/09/2016. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf>. Acesso em: 18 set 2016.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Mycophenolate mofetil. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE21>. Acesso em: 18 set 2016.

9. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):324-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699. PubMed PMID: 24445513.
10. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Joung AR, Park MS, Kim BJ, Kim HJ. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2014 Nov; 71(11):1372-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2057. PubMed PMID: 25199960.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2.
12. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 18 set 2016.