

CATES

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 18/2016**

**Indacaterol para o tratamento da
síndrome de Swyer-James-Macleod**

**Belo Horizonte
Outubro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.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:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva Mestre em
Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Indacaterol (Onbrize®)

Indicação na bula: indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, definida como um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador $< 80\%$ e $\geq 30\%$ do valor normal previsto e um VEF1/CVF (capacidade vital forçada) pós-broncodilatador inferior a 70%. É contraindicado para pacientes asmáticos.

Pergunta: Indacaterol é eficaz e seguro para o tratamento da síndrome de Swyer-James-Macleod?

Evidências: Não foram encontrados estudos específicos que avaliassem o uso de indacaterol para o tratamento da Síndrome de Swyer-James-Macleod.

Foi selecionada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do indacaterol em comparação com o placebo ou agonista β_2 de longa duração para o tratamento de DPOC. Os comparadores agonista β_2 foram salmeterol, formoterol e eformoterol. Comparado com placebo, uma melhora significativa e clinicamente relevante no VEF1 foi observada com indacaterol. Além disso, em comparação com o placebo, uma melhora significativa na média do escore de qualidade de vida *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) foi relatada, e uma proporção de participantes experimentou uma melhora clinicamente relevante e significativa na pontuação SGRQ. Na análise de subgrupos verificou-se que todas as dosagens de indacaterol apresentaram resultados semelhantes para VEF1 e qualidade de vida na comparação com placebo. No geral não há diferença estatisticamente significantes para eventos adversos graves e mortalidade entre indacaterol e placebo. Comparado com agonista β_2 de longa duração duas vezes por dia, um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento no VEF1 e melhora no escore de dispneia foram observados com indacaterol. Entretanto, estes resultados não foram clinicamente relevantes. Na análise de subgrupos

verificou-se que todas as dosagens de indacaterol apresentaram resultados semelhantes para VEF1. Não houveram diferenças significativas entre indacaterol e agonistas β 2 duas vezes por dia na média das pontuações do SGRQ e nas proporções de participantes que alcançaram melhora clinicamente relevantes nos escores do SGRQ, para eventos adversos graves e mortalidade.

Conclusões: A SSJM é uma condição rara e o seu tratamento ainda não é bem estabelecido na literatura. Broncodilatadores são utilizados para tratar os sintomas da doença, dentre os quais está o indacaterol. Os resultados da revisão sistemática demonstraram que em termos de eficácia, segurança e qualidade de vida, indacaterol é melhor do que placebo mas não apresenta diferenças clinicamente relevantes para outros agonistas β 2 de longa duração, incluindo salmeterol e formoterol que estão disponíveis no SUS. Assim, os custos dos tratamentos disponíveis podem ser um bom indicativo de qual a melhor terapia a ser disponibilizada. Como limitação, ressalta-se que os pacientes avaliados não eram portadores de SSJM, mas de DPOC.

CONTEXTO

A Síndrome de Swyer-James-Macleod (SSJM) ou síndrome pulmonar hiperluciente¹ unilateral é uma rara bronquiolite constrictiva com obstrução do fluxo de ar e uma diminuição do número e diâmetro dos vasos pulmonares periféricas ipsilaterais². Esta síndrome é caracterizada por hiperlucência unilateral na radiografia de tórax, sendo que a tomografia computadorizada fornece informações adicionais úteis. A doença geralmente se apresenta com dispnéia, diminuição da tolerância ao exercício, tosse, hemoptise, e infecções pulmonares recorrentes. SSJM pode ser confundida com asma ou embolia pulmonar devido a sintomas semelhantes e podem resultar em terapia inapropriada ⁽¹⁾. Pode se manifestar de duas formas: assintomática, sendo a maioria diagnosticada na fase adulta, quando o paciente se submete a exames radiológicos de rotina, e a forma sintomática, que é mais encontrada em crianças ⁽²⁾. Segundo a Classificação Internacional de Doenças 10 (CID-10) é classificada como um tipo de enfisema (J43) dentro do grupo de doenças respiratórias crônicas das vias inferiores ⁽³⁾.

1-População acometida: Pacientes com síndrome de Swyer-James-Macleod.

2-Prevalência/Incidência: A SSJM é uma condição rara e não foram encontrados dados sobre a sua prevalência e incidência ^(1,2,4).

3-Curso da doença: A SSJM está associada a bronquiolite obliterante pós-infecciosa que ocorre na infância. Esta síndrome é uma complicação a longo prazo de bronquiolite em crianças, especialmente após a infecção adenoviral. A criança afetada pode ser assintomática, mas frequentemente, tem infecções pulmonares de repetição e desenvolve bronquiectasias³. Dispneia, hemoptise e tosse produtiva crônica são sintomas visíveis. A condição patológica básica é uma bronquiolite associada com obliteração das pequenas vias aéreas e um padrão de enfisema grave devido à destruição alveolar e parênquima pulmonar dilatado. A vascularização pulmonar periférica é diminuída como resultado da inflamação. A radiografia de tórax demonstra pulmão hiperluciente unilateral e

¹ Hipertransparente, hiperluminoso ao raio-X de tórax.

² Que está situado ou que acontece do mesmo lado.

³ Dilatação irreversível de um ou de vários brônquios na sequência de lesões na parede brônquica.

volume do pulmão afetado normal ou reduzido. A obstrução do fluxo de ar está geralmente presente em testes de função pulmonar (PFT), e o exame de ventilação e perfusão, muitas vezes revela acentuada diminuição da perfusão do pulmão afetado. Portanto, a clássica hiperlucência seria, dessa forma, secundária à diminuição do suprimento sanguíneo nas áreas pulmonares afetadas. A doença é normalmente diagnosticada na infância, após uma avaliação de infecções respiratórias recorrentes, mas os pacientes que têm pouca ou nenhuma sequela de bronquiectasias, por vezes têm sintomas leves ou são assintomáticos e são diagnosticados somente na fase adulta ^(1,4).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Onbrize®

2-Princípio ativo: Indacaterol

3-Registro na ANVISA:

Indacaterol

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Registro: 100681073. Validade: 11/2020. Citar: indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, definida como um VEF1 pós-broncodilatador < 80% e ≥ 30% do valor normal previsto e um VEF1/CVF pós-broncodilatador inferior a 70%⁽⁵⁾. É contraindicado para pacientes asmáticos.

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: Indacaterol é indicado em longo prazo, uma vez por dia, para o tratamento broncodilatador da obstrução das vias aéreas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e/ou enfisema. Não é indicado para o tratamento de deteriorações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica e para asma ⁽⁶⁾.

b) EMA

Sim Não

Indicação: Indacaterol é indicado para a manutenção do tratamento broncodilatador da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ⁽⁷⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Atualmente existem poucos dados sobre o tratamento dos pacientes diagnosticados com a SSJM e a maioria das medidas a serem tomadas são meramente conservadoras e de apoio, para ajudar a minimizar a formação de novas lesões pulmonares e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Inclui acompanhamento rigoroso e gestão de infecções pulmonares ^(2, 8, 9).

Os tratamentos geralmente relatados em relatos de casos da doença são o uso broncodilatadores (bromidrato de fenoterol, brometo de ipratrópio, β -agonista de longa duração, dentre outros), corticoides inalatórios, geralmente em pacientes sintomáticos. A antibioticoterapia é reservada para casos de pneumonia

bacteriana aguda. Além disso, podem ser indicadas as vacinações contra influenza e pneumococos ^(2, 8, 9).

A intervenção invasiva é reservada para pacientes com deterioração clínica da função pulmonar, com infecções pulmonares recorrentes, pneumotórax recidivante, sepse ou em casos de hipertensão pulmonar. Ela pode melhorar a qualidade de vida e a função pulmonar dos pacientes e abrange os seguintes procedimentos: pneumectomia e oclusão do brônquio principal. A pneumectomia é indicada sobre o princípio de que uma redução no volume do pulmão pode influenciar favoravelmente a mecânica do diafragma, parede torácica, e das vias aéreas. Já a oclusão do brônquio principal é menos traumática, realizada por meio de uma pequena toracotomia sem entrar no espaço pleural. É importante para preservar os sistemas funcionais, especialmente em pacientes graves. Assim diminui o deslocamento do mediastino e hiperexpansão subsequente do outro pulmão. É indicada quando não há fluxo de sangue para o pulmão afetado ⁽¹⁰⁾.

Na fase inicial da doença, sem declínio da função pulmonar, não há vantagem da terapêutica invasiva sobre a conservadora, pois os pacientes são submetidos ao risco cirúrgico geralmente sem necessidade. Já em pacientes em fase avançada há evidências de grandes melhorias clínicas com a terapêutica invasiva: parada de produção de escarro e hemoptise, menor desenvolvimento de infecções, ganho de peso, melhora da função respiratória com melhora da capacidade vital e diminuição da resistência das vias aéreas ⁽¹⁰⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

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

A dose diária definida (DDD) para o indacaterol na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 0,15 mg por inalação ⁽¹¹⁾. 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 20 de setembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com indacaterol

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	0,15 mg	150 microgramas - embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador	R\$ 64,53
18%	0,15 mg	150 microgramas - embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador	R\$ 78,70

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): 27/09/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Indacaterol é eficaz e seguro para o tratamento da síndrome de Swyer-James-Macleod?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 27/09/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Indacaterol é eficaz e seguro para o tratamento da síndrome de Swyer-James-Macleod?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tratamento medicamentoso dos pacientes com SSJM. Os estudos encontrados na literatura são baseados em relatos de casos e não apresentam dados sobre efetividade e segurança dos medicamentos para a síndrome. Foi incluída uma revisão sistemática em pacientes com DPOC, conforme indicado em bula.

Geake et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do indacaterol em comparação com o placebo ou agonista β_2 de longa duração para o tratamento de DPOC. Um total de 13 ensaios clínicos randomizados com 9961 participantes foram incluídos na revisão. Dez estudos com um total de 8562 participantes compararam indacaterol contra placebo. Cinco estudos com um total de 4133 participantes compararam indacaterol contra agonista β_2 de longa duração de duas vezes ao dia (tempo de ação de 12 horas). Os comparadores agonista β_2 foram salmeterol, formoterol e eformoterol. Dois estudos incluíram tanto indacaterol versus placebo quanto indacaterol

contra agonista β_2 duas vezes por dia. As doses de indacaterol foram de 75, 150, 300 e 600 mcg por dia. Os estudos tiveram duração de 12 a 52 semanas. No geral, a qualidade da evidência foi boa, e o risco de viés significativo foi mínimo na maioria dos estudos incluídos. Os desfechos primários foram volume expiratório forçado (VEF1) no final da dosagem, taxas de exacerbação e qualidade de vida (*St George Respiratory Questionnaire* [SGRQ]). Eventos adversos, mortalidade e dispneia foram incluídos como desfechos secundários. Comparado com placebo, uma melhora significativa e clinicamente relevante no VEF1 foi observada com indacaterol (diferença de média [DM] de 149,11, intervalo de confiança [IC 95%] 137,09-161,12). Além disso, em comparação com o placebo, uma melhora significativa na média do escore do SGRQ (DM -3,60, IC 95% -4,36 a -2,83) foi relatada, e uma proporção de participantes experimentaram uma melhora clinicamente relevante e significativa na pontuação SGRQ (odds ratio [OR] 1,63, IC95% 1,46 a 1,84). Na análise de subgrupos verificou-se que todas as dosagens de indacaterol apresentaram resultados semelhantes para VEF1 e qualidade de vida na comparação com placebo. No geral não há diferença estatisticamente significantes para eventos adverso graves (OR 1,00, IC95% 0,82-1,23) e mortalidade (OR 0,42, IC95% 0,16 a 1,08) entre indacaterol e placebo. Comparado com agonista β_2 de longa duração duas vezes por dia, um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento no VEF1 e melhora no escore de dispnéia foram observados com indacaterol (DM 61,71 mL, IC95% 41,24-82,17). Entretanto, estes resultados não foram clinicamente relevantes. Na análise de subgrupos verificou-se que todas as dosagens de indacaterol apresentaram resultados semelhantes para VEF1. As diferenças entre indacaterol e agonistas β_2 duas vezes por dia na média das pontuações do SGRQ (MD -0,81, IC 95% -2,28 a 0,66) e nas proporções de participantes que alcançaram melhora clinicamente relevantes nos escores do SGRQ (OR 1,07, IC 95% 0,87 a 1,32) não foram estatisticamente significantes, mas os intervalos de confiança são muito largos para permitir a conclusão de que os tratamentos foram equivalentes. Formoterol e salmeterol foram comparados com indacaterol 150 mcg, 300mcg and 600 mcg. Não há diferenças estatisticamente significativas para eventos adversos graves (OR 1,02, IC 95%

0,79-1,32) e mortalidade (OR 1,00, IC-95% 0,31-3,28) entre indacaterol e agonistas β 2 de longa duração duas vezes por dia ⁽¹²⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com a Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais, os broncodilatadores e corticoides atualmente disponíveis no SUS são:

No Componente Básico da Assistência Farmacêutica

- Broncodilatadores

- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml. (agonistas β 2 de curta duração)
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose (antimuscarinico de curta duração).

- Corticoides

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 50 mcg, 200 mcg e 250mcg.
- Budesonida: aerossol nasal de 32, 50 e 64 mcg.
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 1,34 mg/dL 4,02 mg/mL.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.

No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento da DPOC e Asma.

- Broncodilatadores (agonistas β 2 de longa duração)

- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.

- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg

- Corticoide

- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg ⁽¹³⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

■ CADTH ⁽¹⁴⁾.

O Comitê de especialistas do Canadá recomenda que o indacaterol seja listado de forma semelhante a outros agonistas β_2 de ação prolongada para o tratamento de DPOC, a uma dose não superior a 75 mcg por dia.

Razões para a recomendação:

1. Em 12 semanas, dois ensaios clínicos randomizados duplo-cego de pacientes com DPOC moderada a grave, em comparação com placebo, indacaterol 75 mcg por dia foi associado a melhorias estatisticamente significante no VEF1.
2. Nas doses recomendadas, o custo diário de indacaterol (75 mcg uma vez por dia; [preço confidenciais removido a pedido do fabricante]) é mais barato do que salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia; \$ 1,88), mas semelhante ao formoterol (12 mcg a 24 mcg duas vezes por dia; \$ 1,68 a \$ 3,36).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SSJM é uma condição rara e o seu tratamento ainda não é bem estabelecido na literatura. Broncodilatadores são utilizados para tratar os sintomas da doença,

dentre os quais está o indacaterol. Os resultados da revisão sistemática demonstraram que em termos de eficácia, segurança e qualidade de vida, indacaterol é melhor do que placebo mas não apresenta diferenças clinicamente relevantes para outros agonistas β_2 de longa duração, incluindo salmeterol e formoterol que estão disponíveis no SUS para DPOC e asma, com qualidade de evidencia de moderada a alta. Assim, os custos dos tratamentos disponíveis podem ser um bom indicativo de qual a melhor terapia a ser disponibilizada. Como limitação, ressalta-se que os pacientes avaliados não eram portadores de SSJM, mas de DPOC.

REFERÊNCIAS

1. Sen HS, Taylan M, Abakay O, Sezgi C, Cetincakmak MG. Adult diagnosis of Swyer-James-Macleod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*. 2014 Apr;59(4):e51-4. doi: 10.4187/respcare.02552.
2. Vieira Gde D, Yamagishi AY, Vieira NN, Fogaça RM, Alves Tda C, Amaral GM, Sousa CM. Complication of post-infectious bronchiolitis obliterans (Swyer-James syndrome). *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2015 Sep-Oct;61(5):404-6. doi: 10.1590/1806-9282.61.05.404.
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010. Chapter X Diseases of the respiratory system (J00-J99). Disponível em: <apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/J40>. Acesso em: 27 set 2016.
4. Rosenberg, Nelson Perelman; Pavan, Daniel Augusto; Streher, Leandro Almeida; Pasqualotto, Alessandro Comarú. Síndrome de Swyer-James-MacLeod / Swyer-James-MacLeods syndrome. *J. pneumol*;25(1):57-60, jan.-fev. 1999.
5. Novartis Pharma Stein AG. Onbrize. Bula do Profissional. 04 fev. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12503332016&pIdAnexo=3099548>. Acesso em: 26 set. 2016.
6. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Arcapta Neohaler. Labeling revision. Label approved on 26/09/2012 (PDF) for NDA no. 022383. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022383s000lbl.pdf>. Acesso em: 26 set 2016.
7. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Onbrez. Product Information. 13/10/2014. Onbrez Breezhaler -EMA/H/C/001114 - IG/0488. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

- _Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf >. Acesso em: 26 set 2016.
8. Sen HS, Taylan M, Abakay O, Sezgi C, Cetincakmak MG. Adult diagnosis of Swyer-James-Macleod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*. 2014 Apr;59(4):e51-4. doi: 10.4187/respcare.02552.
 9. Lunia P, Karkhanis V, Joshi JM. Asymptomatic Unilateral Hyperlucent Lung in a Prospective Kidney Donor. *J Assoc Physicians India*. 2015 Sep;63(9):95.
 10. Miguel JP, Chan KA, Casagrande WM, Ortega HA. Síndrome de Swyer James-McLoad: relato de casos. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014 abr-jun;12(2). Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n2/a4186>>. Acesso em: 27 set 2016.
 11. 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: 27 set 2016.
 12. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 10;1:CD010139. doi: 10.1002/14651858.
 13. 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
 14. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION. INDACATEROL MALEATE (Onbrez - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). February 29, 2012. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Onbrez_Aug-20-12_e.pdf>. Acesso em: 26 set 2016.