

Perfil de segurança dos soros heterólogos produzidos pelo Instituto Butantan, São Paulo-SP, no período de 2012 a 2015

doi: 10.5123/S1679-49742017000300021

Safety profile of heterologous serum produced by the Butantan Institute, in São Paulo-SP, Brazil, from 2012 to 2015

Perfil de seguridad de los sueros heterólogos producidos por el Instituto Butantan, São Paulo-SP, Brasil, en el período de 2012 al 2015

Vera Lúcia Gattás¹
Patrícia Emília Braga¹
Marcelo Eiji Koike¹
Maria Beatriz Lucchesi¹
Alexander Roberto Precioso¹

¹Instituto Butantan, Divisão de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância, São Paulo-SP, Brasil

Resumo

Objetivo: descrever o perfil de segurança dos soros heterólogos produzidos pelo Instituto Butantan (IB) de São Paulo-SP, Brasil. **Métodos:** estudo descritivo dos relatos de eventos adversos (EA) pós-exposição aos soros produzidos pelo IB, codificados pela terminologia do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), notificados espontaneamente ao IB entre 2012 e 2015. **Resultados:** foram notificados 52 usuários com algum evento adverso relacionado, principalmente, aos soros antituberculoso (n=11), antidiabético (n=9) e antiofídico não especificado (n=9); observaram-se, em média, 3,2 EA por indivíduo; dos 173 EA notificados, 63,0% eram esperados por serem eventos descritos em bula; os EA mais notificados foram categorizados como afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (30,6%); houve seis óbitos temporalmente relacionados ao uso de soros, porém essa associação foi descartada. **Conclusão:** no período estudado, os soros produzidos pelo IB não apresentaram alteração em seu perfil de segurança, já que os EA relatados eram esperados conforme informação descrita em bula.

Palavras-chave: Epidemiologia Descritiva; Imunoglobulinas; Imunização Passiva; Segurança.

Endereço para correspondência:

Vera Lúcia Gattás – Instituto Butantan, Av. Vital Brazil, nº 1500, São Paulo-SP, Brasil. CEP: 05503-900
E-mail: vera.gattas@butantan.gov.br

Introdução

O monitoramento da segurança, qualidade e efetividade dos imunobiológicos utilizados no Brasil é feito pela Farmacovigilância do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS).¹ Este sistema foi criado para possibilitar a detecção, compreensão e avaliação de eventos adversos (EA) ou qualquer outro problema relacionado ao uso de medicamento, com vistas à prevenção de reações adversas bem como à redução de riscos relacionados com seu uso.

Desde 2009, o pelo Instituto Butantan de São Paulo-SP, Brasil conta com uma área de Farmacovigilância integrada ao SNVS/MS, e com um Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) que recebe notificações espontâneas de qualquer EA relacionado ao uso de seus produtos, encaminhadas tanto por profissionais de saúde como usuários dos serviços de saúde.

Até o momento da conclusão desta nota, foram encontrados poucos trabalhos na literatura que apresentem dados sobre a segurança dos soros heterólogos.²⁻⁸ Por isso, este estudo propôs-se a descrever o perfil de segurança dos soros produzidos pelo Instituto Butantan (IB), no período de 2012 a 2015.

O monitoramento da segurança, qualidade e efetividade dos imunobiológicos utilizados no Brasil é feito pela Farmacovigilância do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS).

Métodos

Estudo observacional descritivo, sobre a ocorrência de EA temporalmente associados ao uso de soros fabricados pelo Instituto Butantan e notificados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2015, ocorridos em indivíduos de ambos os sexos e todas as idades, provenientes de todo o território brasileiro.

Uma parte dos EA foi notificada à Farmacovigilância do Instituto Butantan espontaneamente, por profissionais de saúde ou usuários dos serviços de saúde. Os demais casos foram recebidos de forma ativa, diretamente da Unidade Técnica de Doenças Respiratórias e Imunopreveníveis da - Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis Departamento de Vigilância das Doen-

ças Transmissíveis do Ministério da Saúde, de acordo com o recomendado no Plano de Gerenciamento de Risco para o soro antidiftérico de potência reduzida estabelecido com o Ministério da Saúde.⁹

Para cada notificação, foi preenchido um formulário específico com dados do notificador (Unidade da Federação de residência e profissão), ano de notificação, dados sociodemográficos (sexo e idade) e clínicos (EA registrado, soro recebido, gravidade e evolução clínica do EA) do usuário. Todos os EA foram codificados segundo o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), empregando-se o termo preferido (PT) como termo médico de escolha, e a classificação por sistema/órgão (SOC).

Os dados coletados foram inseridos no sistema eletrônico OpenClinica[®], adaptado para compor o banco de dados de segurança da Farmacovigilância do Instituto Butantan. Em seguida, esses dados foram exportados para a plataforma Excel e, posteriormente, analisados com o auxílio do programa estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Os resultados obtidos são apresentados em tabelas de frequências; para a variável 'idade', calculou-se, também, a média e seu respectivo desvio-padrão.

Os dados utilizados neste estudo foram gerados durante a realização de atividades de rotina de Farmacovigilância, obrigatórias para todos os detentores de registro de medicamentos, conforme estabelecido pela Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009.¹ Por esse motivo, o projeto do estudo foi dispensado de aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa. A privacidade dos indivíduos que apresentaram EA foi preservada em todas as etapas do estudo.

Resultados

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2015, 52 usuários relataram pelo menos uma ocorrência de EA após aplicação de soro produzido pelo Instituto Butantan. A maior parte desses usuários era do sexo masculino (n=28) e metade contava 30 anos ou mais de idade (n=26) (Tabela 1). A maioria dos relatos de EA foi notificada por um profissional da saúde (36/52) e classificada como 'não grave' (33/52); além disso, verificou-se que 22/52 dos relatos procediam do estado de São Paulo.

Tabela 1 – Distribuição dos indivíduos que apresentaram evento adverso após exposição a soro heterólogo, notificado à Farmacovigilância do Instituto Butantan (n=52) segundo características sociodemográficas, dados da notificação e tipo de soro, 2012-2015

Variáveis	N
Sexo	
Feminino	22
Masculino	28
Ignorado	2
Idade (em anos)	
≤4	1
5-9	6
10-19	8
20-29	11
30-39	9
40-49	4
50-59	7
≥60	6
Unidade da Federação de residência do notificador	
Acre	2
Amazonas	1
Bahia	2
Espírito Santo	1
Mato Grosso do Sul	3
Paraná	1
Pernambuco	1
Rio de Janeiro	4
Rio Grande do Sul	2
Santa Catarina	2
São Paulo	22
Outro país (Peru)	2
Ignorado	9
Ano de notificação	
2012	2
2013	13
2014	22
2015	15
Notificado por profissional de saúde	
Não	7
Sim	36
Ignorado	9
Apresentou evento adverso grave	
Não	33
Sim	19

Continua

Tabela 1 – Continuação

Variáveis	N
Soro recebido	
Antibotulínico	1
Antiaracnídico	6
Antiaracnídico não especificado	1
Antidiftérico	9
Antiescorpiônico	2
Antibotrópico	11
Anticrotálico	5
Antilonômico	3
Antielapídico	1
Antirrábico	4
Antiofídico não especificado	9
Evolução clínica	
Recuperado	28
Não recuperado	8
Óbito	6
Ignorado	8
Não aplicável	2

Os EA notificados referiam-se, mais frequentemente, aos soros antibotrópico (n=11), antidiftérico (n=9), antiofídico não especificado (n=9), antiaracnídico (n=6) e anticrotálico (n=5). Ressalta-se que em 2012, foram identificados apenas dois relatos de indivíduos com EA pós-exposição a algum soro do Instituto Butantan.

No período estudado, foram relatados 173 EA, dos quais 63,0% eram esperados por serem eventos descritos em bula. Observaram-se, em média, 3,2 EA por indivíduo (desvio-padrão=2,4). As classificações por sistema/órgão mais frequentes foram: afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (30,6%); perturbações gerais e alterações no local de aplicação (22,0%); e doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (9,2%) (Tabela 2). Os EA mais notificados foram: ‘prurido’ (n=11), seguido por ‘eritema’, ‘erupção cutânea’, ‘erupção medicamentosa’, ‘erupção papulosa’ e ‘tumefação periférica’ (6 casos de cada). Quarenta e um EA (23,7%) ocorreram após exposição ao soro antibotrópico. Segundo a evolução clínica, 28 indivíduos (53,8%) apresentaram recuperação do quadro clínico (Tabela 1).

Houve registro de seis óbitos temporalmente relacionados ao uso de soros: cinco com uso do soro antidiftérico e um com uso do soro antibotulínico. Porém, nenhum dos óbitos teve a utilização do soro como causa para esse

desfecho. Dos indivíduos que foram a óbito e utilizaram o soro antidiftérico, três tiveram diagnóstico de difteria descartado com óbito relacionado à doença de base; os outros dois tiveram a instituição tardia do tratamento, resultando na difteria como causa do óbito. Já o óbito com uso de soro antibotulínico teve registradas, como causas de morte: encefalopatia hipóxica isquêmica, acidente vascular cerebral isquêmico e parada cardiorrespiratória.

Discussão

Neste estudo, observou-se a importância das atividades da área de Farmacovigilância para conhecer o perfil de segurança dos produtos fabricados pelo Instituto Butantan. Os resultados reforçam a segurança dos soros produzidos pelo Instituto, uma vez que a maioria dos EA notificados foi classificada como esperada e não grave, acompanhando o que já é clinicamente previsível e descrito em bula.

Com base nas referências encontradas em literatura, não foi possível realizar análises comparativas porque os estudos encontrados têm como escopo o relato do acidente e sua evolução de acordo com o soro recebido,³⁻⁸ ou não foram realizados com soros fabricados pelo Instituto Butantan.² Tais estudos não se dedicaram a avaliar a ocorrência de EA temporalmente relacionados ao uso de soros.³⁻⁸

Tabela 2 – Manifestações clínicas dos eventos adversos ocorridos após exposição a soro heterólogo, notificados à Farmacovigilância do Instituto Butantan (N=52), 2012-2015

Classificação por sistema/órgão	Termo preferido	n (%)
Afecções do ouvido e do labirinto		1 (0,6)
	Dor de ouvidos	1
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		53 (30,6)
	Bolha	1
	Cara inchada	1
	Equimose no local de injeção	1
	Eritema	6
	Erupção cutânea	6
	Erupção maculosa	1
	Erupção medicamentosa	6
	Erupção papulosa	6
	Petéquias	1
	Prurido	11
	Prurido generalizado	2
	Pápula	5
	Urticária	5
	Urticária mecânica	1
Afecções hepatobiliares		1 (0,6)
	Lesão hepática induzida por fármacos	1
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		12 (6,9)
	Artralgia	5
	Dores nas extremidades	1
	Dorsalgia	1
	Fraqueza muscular	3
	Mal-estar do tendão	1
	Síndrome da articulação temporomaxilar	1
Afecções oculares		4 (2,3)
	Edema do olho	2
	Hiperemia ocular	1
	Tumefação ocular	1
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		4 (2,3)
	Complicação de ferimento	1
	Ferida	1
	Ferida na pele	1
	Fratura da mão	1
Doenças cardíacas		3 (1,7)
	Palpitações	1
	Parada cardiorrespiratória	2
Doenças do metabolismo e da nutrição		3 (1,7)
	Alteração do metabolismo do ferro	1
	Desidratação	1
	Hipofagia	1

Continua

Tabela 2 – Continuação

Classificação por sistema/órgão	Termo preferido	n (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático		1 (0,6)
	Linfadenopatia	1
Doenças do sistema imunitário		4 (2,3)
	Edema labial	2
	Hipersensibilidade	1
	Reação anafilática	1
Doenças do sistema nervoso		12 (6,9)
	Acidente cerebrovascular	1
	Cefaleia	1
	Encefalopatia hipóxico-isquêmica	1
	Hipostesia	1
	Isquemia cerebral	1
	Parestesia	2
	Polineuropatia desmielinizante	1
	Pré-síncope	1
	Sonolência	1
	Tonturas	1
	Tremor	1
Doenças gastrointestinais		9 (5,2)
	Diarreia	1
	Distensão abdominal	1
	Dor abdominal	2
	Estomatite aftosa	1
	Náuseas	3
	Vesículas da mucosa bucal	1
Doenças renais e urinárias		2 (1,2)
	Colúria	1
	Cromatúria	1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		16 (9,2)
	Dispnéia	5
	Hemorragia alveolar pulmonar	1
	Irritação da garganta	1
	Obstrução nasal	1
	Secreção aumentada das vias respiratórias	2
	Sensação de sufocação	1
	Sibilo	2
	Tosse	3
Infecções e infestações		6 (3,5)
	Choque séptico	2
	Erupção pustulosa	1
	Pneumonia	1
	Purulência	1
	Sepse	1

Continua

Tabela 2 – Continuação

Classificação por sistema/órgão	Termo preferido	n (%)
Perturbações do foro psiquiátrico		1 (0,6)
	Gemidos	1
Perturbações gerais e alterações no local de aplicação		38 (22,0)
	Acontecimento adverso	2
	Astenia	2
	Choro	1
	Dor	5
	Dor no local de aplicação	2
	Dor torácica	1
	Edema	1
	Edema facial	4
	Equimose no local de injeção	1
	Eritema no local de aplicação	1
	Hemorragia no local de aplicação	1
	Mal-estar	1
	Pirexia	2
	Quadro patológico agravado	2
	Sensação de circulação do sangue	1
	Sensibilidade ao toque	1
	Tumefação	2
	Tumefação periférica	6
	Urticária no local de administração	1
	Vesículas no local de aplicação	1
Vasculopatias		3 (1,7)
	Fogacho	1
	Hipertensão	1
	Hipotensão	1

No Brasil, o marco regulatório que dispõe sobre as “*normas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos para uso humano*” foi estabelecido em 2009, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com a publicação da Resolução RDC nº 4, de 10/2/2009.¹ Esta RDC, que constitui o pilar para a detecção de sinais de segurança por meio da identificação de casos de EA após o uso de um fármaco, permitiu que essa área de conhecimento apresentasse muitos avanços. Entre eles, o mais contundente é a ampliação da base nacional de dados de EA relacionados ao uso de medicamentos, especialmente dos imunobiológicos.

A partir da implementação dessa regulamentação, houve um fortalecimento das atividades de Farmacovigilância em todas as instâncias do SNVS e com isso, um incremento na detecção de eventos adversos. Essa

melhoria pode ser verificada nos resultados deste estudo, pelo aumento no número de usuários de soros imunes (heterólogos) que apresentaram pelo menos um EA no período de 2012 para 2015.

A vigilância ativa é proposta pela Anvisa e tem por objetivo determinar, precisamente, o número de suspeitas de reações adversas, mediante um processo contínuo e pré-organizado. Para a realização da vigilância ativa do soro antidiftérico de potência reduzida, foi elaborado um Plano de Gerenciamento de Risco que estabelecia a todos os pacientes tratados com esse produto a realização de vigilância ativa pelos serviços de saúde e seu acompanhamento pela Farmacovigilância do Instituto Butantan.

No entanto, ainda é perceptível a existência de algumas lacunas relacionadas à Farmacovigilância. Ressalta-se a baixa qualidade dos dados registrados: muitos não dispõem

de informações completas que permite análises mais esclarecedoras. Entre essas faltas, destaca-se a ausência do número do lote do produto, uma informação extremamente importante para o fabricante porque possibilita a realização de investigação de qualidade para identificação de possíveis desvios durante o processo produtivo. De acordo com a presente análise, 24,0% dos relatos não possuíam esse dado, ou seja, não foi possível verificar se as ocorrências de EA estão relacionadas a um lote específico de um determinado produto.

Também é possível que tenha ocorrido subnotificação de casos de EA. Isto pode acontecer – em parte – devido à falta de aderência dos profissionais de saúde, ao não reconhecerem a Farmacovigilância como uma ação prioritária de sua rotina de trabalho. Outra possibilidade é o fato de a subnotificação estar relacionada à percepção dos profissionais de saúde de que a ocorrência do EA é menos grave quando comparada à de um acidente causado por animal peçonhento, ou mesmo à suspeita de uma doença infecciosa – como difteria, ou tétano. O fato de os soros estarem em uso há muito tempo pode ser outra barreira para a notificação de EA relacionados a seu uso, uma vez que os profissionais passam a não ser tão encorajados a realizar essa atividade, ao contrário do que acontece com a entrada de um novo produto no mercado.¹⁰

Hazell e Shakir identificaram, em revisão sistemática da literatura, elevada ocorrência de subregistro de reações adversas a medicamentos em sistemas de vigilância passiva. Uma estratégia recomendada para melhorar a cobertura e a qualidade da notificação é a educação continuada dos profissionais envolvidos. Os dois autores citados sugerem a implantação e avaliação de iniciativas

estratégicas para melhorar a notificação de EA, tais como notificação *on-line*, participação de todos os profissionais de saúde, maior retorno aos notificadores e vínculo com a educação e formação continuada.¹¹ Todo esse processo pode beneficiar a geração de dados de melhor qualidade e, conseqüentemente, uma avaliação mais apurada do perfil de segurança dos soros heterólogos (e outros medicamentos), intensificando o domínio do conhecimento a respeito da terapêutica e suas implicações.

O presente estudo descreveu o perfil de segurança dos soros heterólogos produzidos pelo Instituto Butantan e evidenciou lacunas nas atividades da Farmacovigilância. Para o aprimoramento da vigilância dos EA, recomenda-se a capacitação contínua dos profissionais, de modo a obter avanços na identificação de sinais de segurança e dos problemas de qualidade dos medicamentos. Tais medidas poderão, igualmente, repercutir em melhores resultados na comunicação das ocorrências de eventos adversos, na avaliação de risco e na manutenção de sistemas de informações sobre prescrição e uso seguro de medicamentos, contribuindo para a promoção da saúde e o bem-estar da população.

Contribuição dos autores

Gattás VL, Braga PE e Koike ME contribuíram com a concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito. Lucchesi MB e Precioso AR participaram da concepção do estudo e revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 156 p.; (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. Amaral CF, Dias MB, Campolina D, Proietti FA, Rezende NA. Children with adrenergic manifestations of envenomation after *Tityus serrulatus* scorpion sting are protected from early anaphylactic antivenom reactions. *Toxicon*. 1994 Feb;32(2):211-5.
3. Bucarechi F, Reinaldo CRD, Hyslop S, Madureira PR, Capitani EM, Vieira RJ. A clinic-epidemiological study of bites by spiders of the genus *Phoneutria*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000 Jan-Feb;42(1):17-21.
4. Fan HW, Marcopito LE, Cardoso JL, França FO, Malaque CM, Ferrari RA, et al. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. *BMJ*. 1999 May;318(7196):1451-2.
5. Malaque CMS, Castro-Valencia JE, Cardoso JLC, França FOS, Barbaro KC, Fan HW. Clinical and epidemiological features of definitive and presumed

- loxoscelism in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002 May-Jun;44(3):139-43
6. Malaque CM, Santoro ML, Cardoso JL, Conde MR, Novaes CT, Risk JY, et al. Clinical picture and laboratorial evaluation in human loxoscelism. *Toxicon*. 2011 Dec;58(8):664-71.
 7. Premawardhena AP, Silva CE, Fonseka MM, Gunatilake SB, Silva HJ. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 1999 Apr;318(7190):1041-3.
 8. Sezerino UM, Zannin M, Coelho LK, Gonçalves Júnior J, Grando M, Mattosinho SG, et al. A clinical and epidemiological study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa Catarina, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998 Sep-Oct;92(5):546-8.
 9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças transmissíveis. Coordenação do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis. Secretaria de Estado de Saúde (São Paulo). Instituto Butantan. Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) soro antidiftérico lotes 1210233 e 1210243. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 10. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):75-81.
 11. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.

Abstract

Objective: to describe the safety profile of the heterologous serum produced by the Butantan Institute (BI) of São Paulo-SP, Brazil. **Methods:** a descriptive study of adverse events (AEs) post-exposure to serum produced by the BI, encoded in the medical terminology of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), and spontaneously reported to BI from 2012 to 2015. **Results:** 52 individuals reported AEs, mainly related to *Bothrops antivenom* (n=11), diphtheria antitoxin (n=9) and unspecified snakebite serum (n=9); a mean of 3.2 AEs per individual was observed; among the total of 173 AEs, 63.0% were expected considering that they were described in the package insert; most of them were classified as skin and subcutaneous tissue disorders (30.6%); there were six deaths temporally related to the use of serum, but this association was discarded. **Conclusion:** in the studied period, the serum produced by the BI had no changes in their safety profiles, considering that the AEs were expected, according to the information previously described in the package insert.

Keywords: Epidemiology; Descriptive; Immunoglobulins; Immunization, Passive; Safety

Resumen

Objetivo: describir el perfil de seguridad de los sueros heterólogos producidos por el Instituto Butantan (IB) de São Paulo-SP, Brasil. **Métodos:** estudio descriptivo de los informes de eventos adversos (EAs) post-exposición a los sueros del IB y codificados según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). **Resultados:** 52 usuarios presentaron EAs relacionados con los sueros antibotrópico (n=11), antidiftérico (n=9) y antiofídico no especificado (n=9); se observó, en los EAs, 3,2 de media por persona; de los 173 EAs reportados, 63,0% fueron “esperados”, ya que figuran descritos en la bula farmacológica; los EAs más reportados fueron los trastornos de piel y tejido subcutáneo (30,6%); hubo seis muertes, pero se descartó la asociación con el uso de suero. **Conclusión:** durante el período de estudio, los sueros del IB no mostraron ningún cambio en su perfil de seguridad, ya que los EAs reportados eran esperados conforme información descrita en la bula.

Palabras-clave: Epidemiología Descriptiva; Inmunoglobulinas; Inmunización Pasiva; Seguridad.

Recebido em 14/10/2016
Aprovado em 24/03/2017