

UTILIZAÇÃO DE IMUNOTERÁPICO NO TRATAMENTO DA PITIOSE EQUINA

Augusto José Savioli de Almeida Sampaio¹
 Roberta Garbelini Gomes¹
 Mariana Cosenza¹

SAMPAIO, A. J. S. de A.; GOMES, R. G.; COSENZA, M. Utilização de imunoterápico no tratamento da pitiose equina. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 19, n. 3, p. 165-169, jul./set. 2016.

RESUMO: A pitiose equina é uma infecção micótica proliferativa, invasiva e ulcerativa, causada por um pseudofungo aquático denominado *Pythium insidiosum* pertencente ao reino Stramenopila, filo Oomycota, família Pythiaceae, gênero *Pythium* e espécie *P. insidiosum*, que atinge pele e subcutâneo, sendo responsável por formar feridas com massas granulomatosas ulcerativas acompanhada por secreções serossanguinolentas e massas necróticas denominadas *kunkers*. A pitiose pode atingir outras espécies além dos equinos como caninos, bovinos, ovinos, felinos e humanos, porém os equinos são os mamíferos mais atingidos. Vários protocolos para o tratamento têm sido utilizados, como métodos químicos, cirúrgico e mais recentemente imunoterápico. O presente artigo relata um caso de pitiose equina no norte do Paraná, submetido ao tratamento com imunoterapia (Pitium-vac)[®], apresentando resultados positivos.

PALAVRAS-CHAVE: Equino. Granuloma. Imunoterapia. *Pythium insidiosum*.

USE OF IMMUNOTHERAPY IN EQUINE PYTHIOSIS TREATMENT

ABSTRACT: Equine Pythiosis is a fungal proliferative, invasive and ulcerative infection caused by a water pseudofungus known as *Pythium insidiosum* belonging to the Stramenopila kingdom, phylum Oomycota, Pythiaceae family, *Pythium insidiosum* genus and species, which affects the skin and subcutaneous layer, responsible for the formation of wounds with ulcerative granulomatous masses accompanied by serum-bloody secretions and necrotic masses referred to as *kunkers*. Pythiosis can affect species other than horses, such as dogs, cattle, sheep, cats and humans, but horses are the most widely affected mammals. Several treatment protocols have been used, such as chemical, surgical methods and more recently immunotherapy. This article reports a case of equine Pythiosis in northern Parana undergoing immunotherapy (Pitium-vac)[®], with positive results.

KEY WORDS: Equine. Granuloma. Immunotherapy. *Pythium insidiosum*.

EL USO DE LA INMUNOTERAPIA EN TRATAMIENTO DE PITIOSIS EQUINA

RESUMEN: La pitiosis equina es una infección proliferativa fúngica, invasiva y ulcerosa causada por un pseudofungo acuático llamado *Pythium insidiosum* perteneciente al reino *Stramenopila*, phylum *Oomycota*, familia *Pythiaceae*, género *Pythium* y especie *P. insidiosum*, que afecta la piel y subcutáneo, siendo responsable por formar heridas con masas granulomatosas ulcerosas acompañados de secreciones serosangrientas y masas necróticas llamadas *kunkers*. La pitiosis puede ocurrir en otras especies además de los equinos, como perros, ganados, ovejas, gatos y seres humanos, pero los equinos son los mamíferos más afectados. Varios protocolos para el tratamiento ya se han utilizado como métodos químicos, quirúrgicos y más recientemente la inmunoterapia. En este artículo se reporta un caso de pitiosis equina en el norte de Paraná, sometido al tratamiento con inmunoterapia (Pitium-vac)[®], con resultados positivos.

PALABRAS CLAVE: Equino. Granuloma. Imunoterapia. *Pythium insidiosum*.

Introdução

A pitiose equina também conhecida como tumor dos pântanos, *Swamp cancer*, *Florida leeches*, *Bursatee*, *ficomicose*, dermatite glandular ou ferida da moda é uma infecção micótica proliferativa, invasiva e ulcerativa causada por um pseudofungo aquático denominado *Pythium insidiosum*, pertencente ao reino Stramenopila, filo Oomycota, família Pythiaceae, gênero *Pythium* e espécie *P. insidiosum* (SANTURIO et al., 2001; LORETO et al., 2013), que atinge pele e subcutâneo, formando uma ferida com massas granulomatosas ulcerativas, circulares e com presença de secreção serossanguinolenta e massas necróticas denominadas

kunkers (MORIELLO; DEBOER; SEMRAD, 2000; LEAL et al., 2001). Este micro-organismo apresenta similaridades fisiológicas e morfológicas com fungos formando microscopicamente estruturas micelianas. No entanto, este não é um fungo uma vez que é incapaz de sintetizar ergosterol, um componente da membrana plasmática de fungos verdadeiros (MENDOZA; VILELA, 2009).

A pitiose pode atingir outras espécies além dos equinos como caninos, bovinos, ovinos, felinos e humanos (MARQUES et al., 2006), porém os equinos são os mamíferos mais atingidos (LEAL et al., 2001; SANTURIO et al., 2006; LORETO et al., 2013), não apresentando predileção por raça, sexo e idade (SANTURIO et al., 2001; LEAL et

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqvet.v19i3.2016.6090>

¹Curso de Mestrado em Clínicas Veterinárias, Departamento de Clínicas Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina. Caixa Postal 10.011 – CEP 86057-970 Londrina PR. asampaio@uel.br

al., 2001; LORETO et al., 2013). Não existem relatos de transmissão direta entre animais e nem entre animal e homem, não sendo uma enfermidade contagiosa (SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000; QUINN, 2005).

O Brasil apresenta condições favoráveis para o desenvolvimento do *P. insidiosum*, ou seja, temperaturas acima de 30°C e áreas alagadiças e pantanosas (SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000; LEAL et al., 2001), sendo o Pantanal, o local de maior incidência e prevalência de pitiose equina no mundo (LEAL et al., 2001; SANTURIO et al., 2001; LORETO et al., 2013). Estima-se que a incidência da pitiose seja de 1% entre os 120 mil equinos que habitam a região do Pantanal (LORETO et al., 2013). Santos et al. (2011a) relatam que em uma população de 3205 equinos entre 2009 e 2010, na região norte do Pantanal foi observada uma incidência de 5,88% a 28,57% de casos de pitiose, com índices de mortalidade e letalidade variando de 40 a 100% e risco para os equinos de 12,5%.

Esse pseudofungo causa uma grave reação piogranulomatosa ao alastrar-se pelos tecidos, cursando com a formação de tecido de granulação (LUVIZARI; LEHMKUH; SANTOS, 2002). O período entre o primeiro contato com o micro-organismo e o desenvolvimento das lesões é ainda desconhecido, sendo estimado em aproximadamente três a quatro semanas (SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000).

As lesões cutâneas são as mais frequentes e atingem principalmente as extremidades distais dos membros e porção ventral da região tóraco-abdominal, provavelmente por serem regiões de maior exposição às águas contaminadas com zoósporos. Os primeiros sinais de invasão pelo *P. insidiosum* são minúsculos focos simples ou múltiplos de necrose que evoluem rapidamente e se desenvolvem em massas granulomatosas ulcerativas circulares, com presença de grande quantidade de secreção serosanguinolenta que flui através dos sinus. Nos vários trajetos drenantes são encontradas estruturas branco-amareladas, arenosas e duras, de formato irregular chamados de *kunkers*, sendo estas compostas por hifas, exsudato e restos celulares (MORIELLO; DEBOER; SEMRAD, 2000; SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000; LORETO et al., 2013).

Os animais apresentam intenso prurido, o que pode complicar o caso, pois acabam mutilando a lesão na tentativa de aliviar o desconforto. Além disso, as lesões em membros frequentemente são acompanhadas por claudicação, podendo acometer estruturas adjacentes como tendões e ossos, muitas vezes causando osteomielite (LEAL et al., 2001). Geralmente, os animais apresentam bom estado corpóreo no início dos sinais clínicos, e a partir da segunda ou terceira semana de evolução das lesões cutâneas apresentam rápida perda de peso (SANTOS et al., 2011a). Existem relatos de casos atípicos no Pantanal Brasileiro em que os animais apresentam lesões deformantes recobertas por pele escurecida e espessa e sem a constante saída de secreções, associado ao emagrecimento progressivo (SANTOS et al., 2011a).

A pitiose ainda pode se manifestar com massas tumorais que cursam com a obstrução do lúmen intestinal, clinicamente identificado por sinais de síndrome cólica. As excisões relatadas evidenciam ulceração intestinal e massas nodulares de até 20 cm de diâmetro localizadas na parede jejunal (SANTURIO; FERREIRO, 2008).

O diagnóstico baseia-se em dados de anamnese

como espécie animal, época do ano, regiões alagadas, aspecto da lesão, suas características clínicas e histopatológicas, e o isolamento e identificação do agente. Somando-se aos métodos anteriores, a sorologia por meio da detecção de anticorpos específicos pelo teste de ELISA poderá auxiliar em um diagnóstico precoce e correto (LEAL et al., 2001; MENDOZA; VILELA, 2009). No exame histopatológico são observadas áreas irregulares e eosinofílicas de necrose, associadas ocasionalmente a imagens negativas tubiliformes de hifas fúngicas e rodeadas por infiltrado inflamatório constituído de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e tecido fibrovascular (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000; FIORETTI et al., 2002; SALLIS et al., 2003). O diagnóstico diferencial consiste em outros granulomas fúngicos e bacterianos, habronemose cutânea, tecido de granulação exuberante, sarcóide e neoplasia (MORIELLO; DEBOER; SEMRAD, 2000; SALLIS et al., 2003; SANTURIO; FERREIRO, 2008).

O tratamento da pitiose é um desafio, pois dependendo da severidade das lesões, esta enfermidade pode ser fatal. Neste caso, a maioria dos antifúngicos não funciona devido às características do agente de possuir em sua parede celular celulose e β -glucanos, ao invés de quitina. Sendo assim, não existe droga antifúngica exclusivamente contra o *Pythium* (SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000; LEAL et al., 2001). O sucesso das diferentes formas de tratamento é variável e, em muitos casos influenciados pelo tamanho e duração da lesão, idade e estado nutricional do animal. Os tratamentos descritos na literatura mostram como alternativa a excisão cirúrgica, a utilização de antifúngicos e o tratamento imunoterápico.

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de pitiose equina tratado com imunoterápico apresentando resultados satisfatórios.

Relato de caso

Foi atendido em Hospital Veterinário, um equino adulto, macho, sem raça definida, pesando 410 kg, com o histórico de aparecimento de ferida e aumento de volume na região medial do boleto e quartela do membro posterior esquerdo medindo 30 cm de largura, 10 cm de comprimento e 50 cm de circunferência com aproximadamente 60 dias de evolução (Figura 1a). No exame clínico este animal não apresentava alterações em parâmetros vitais ou claudicação.

Como exame diagnóstico auxiliar foi realizado radiografia da região acometida, detectando-se aumento de volume de tecidos moles em região distal de membro posterior esquerdo, com áreas de radiopacidade aumentada (focos de calcificação) e reação periosteal em falange proximal no aspecto lateral (Figura 1b). Em seguida foi realizada biópsia do tecido comprometido e enviados fragmentos para exame histopatológico e para cultura no laboratório de micologia da Universidade referida. O resultado da cultura foi positivo para *Pythium insidiosum* e o exame histopatológico apresentou grande quantidade de neutrófilos e eosinófilos. Após a confirmação do diagnóstico para Pitiose, foi instituído tratamento com o imunoterápico Pitium-vac^{®2} sendo administradas 10 doses pela via subcutânea em intervalos de 14

²Pitium-Vac: imunoterápico liofilizado. Laboratório de Micologia da UFSM (55)3220806.

dias entre uma aplicação e outra e realizadas mensurações de comprimento e largura da ferida e circunferência do membro na área comprometida.

No transcorrer do tratamento foi observada uma aparente piora no aspecto da ferida após a segunda aplicação do imunoterápico e desenvolvimento de reação cutânea com formação de pápulas generalizada no corpo do animal (Figura 1c). No entanto, houve uma significativa redução e melhora do aspecto da ferida após a realização de nove aplicações. Como preconizado pelo laboratório, é indicada uma última aplicação após a cura aparente da enfermidade, sendo assim, foi realizada a décima aplicação (Figura 1d). Quanto ao tamanho da ferida, no D0 a mesma apresentava 30, 10 e 50 cm de comprimento, largura e circunferência respectivamente. Já no D126, a mesma apresentava 6,1 e 37 cm de comprimento, largura e circunferência respectivamente (Tabela 1).

Figura 1: Aspecto da lesão no início do tratamento (A); áreas de calcificação e reação periosteal na face lateral da falange proximal (B); reação cutânea com formação de pápulas desenvolvida após a 2ª aplicação (C); aspecto da lesão após 126 dias de tratamento (D).



Fonte: arquivo pessoal.

Tabela 1: Mensurações da ferida durante o período de tratamento, considerando a primeira aplicação como dia zero (unidade de medida em cm).

Dias de Tratamento	Comprimento	Largura	Circunferência
0	30	10	50
14	29	7	46
28	20	13	44
42	12	8	42
56	9	7	45
70	6	7	42
84	7	7	41
98	7	2	40
112	6	2	38
126	6	1	37

Discussão

O avanço nas pesquisas sobre a pitiose equina tem

sido impulsionado pelo aumento expressivo do número de casos que tem surgido (SANTURIO et al., 2006). O caso relatado apresentou resultados satisfatórios, confirmando as citações de outros autores, mostrando que a imunoterapia representa uma proposta promissora para o tratamento da Pitiose (LEAL et al., 2001; SANTURIO et al., 2004; SANTURIO; FERREIRO, 2008; LORETO et al., 2013).

Dentre os tratamentos mais descritos para a pitiose, cabe ressaltar a excisão cirúrgica, muito embora esta apresente 30% de recidivas. Essa é uma forma de tratamento que envolve muitos custos, riscos ao animal, inerentes ao procedimento cirúrgico e muitas vezes a necessidade do procedimento ser realizado em um centro cirúrgico, o que implica na necessidade de maiores gastos envolvidos na logística do transporte animal. A ressecção cirúrgica deve ser profunda e requer retirada de toda a área afetada, com margem de segurança para evitar as recidivas, porém, isso é dificultado pelas estruturas anatómicas envolvidas, principalmente quando localizada nos membros e o pós-operatório implica na necessidade de adoção de antibioticoterapia sistêmica, que muitas vezes são dispendiosas para o proprietário (LEAL et al., 2001; SANTURIO et al., 2004; SANTURIO; FERREIRO, 2008; LORETO et al., 2013).

Associados à excisão cirúrgica está a utilização de anfotericina B diluída em um litro de glicose 5%, inicialmente 0,30 mg/kg, e administrada por via intravenosa de forma lenta. A cada três dias a dose pode ser aumentada em 50 mg ou até atingir um máximo de 0,8 a 0,9 mg/kg/dia, sendo que esta dose pode ser feita por até 30 dias (MORIELLO; DEBOER; SEMRAD, 2000). No entanto efeitos nefrotóxicos poderão ocorrer, sendo importante a monitoração do animal por meio de dosagens de uréia e creatinina séricas (SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000). Esse antibiótico, além de tudo, apresenta custos elevados nas dosagens terapêuticas indicadas, o que torna o tratamento muitas vezes financeiramente proibitivo. Pela via tópica, através de penso úmido, tem-se descrito a utilização de anfotericina B (50mg) associado ao DMSO 20% (dimetil sulfoxido) (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000).

Outra alternativa de tratamento descrita na literatura, é a utilização por via oral de iodeto de potássio na dose de 67 mg/Kg por um período de 30 dias, a qual foi eficaz em curar vários animais, sem que se verificasse a recidiva da lesão ou qualquer tipo de efeito colateral (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000). No entanto, outros autores relatam a cura parcial com recidiva utilizando essa terapia (SANTURIO; LEAL; LEAL, 2000).

Desde 1993, foi desenvolvido por pesquisadores brasileiros o imunoterápico contra a pitiose equina, produzido a partir da massa fúngica ou contendo antígenos de sobrenadante da cultura de animais naturalmente infectados. Conhecido como Pitium-Vac¹, após a realização de testes verificou-se eficiência deste tratamento pouco invasivo em 85% dos animais com pitiose, quando os tumores apresentavam até 60 dias de aparecimento no corpo do equino sem recidivas. O paciente relatado apresentou cura completa após 126 dias do início do tratamento corroborando as informações supracitadas por Santurio et al. (2006).

A indicação deste imunoterápico e de diversas aplicações em intervalos de 14 dias pela via subcutânea e que se faça uma aplicação após a cura total aparente (SANTURIO

et al., 2006). O tempo de tratamento (número de doses) do imunoterápico está relacionado com o tamanho, local e tempo de evolução da lesão e resposta individual do paciente (LORETO et al., 2013). Santos et al (2011c) descreveram que um equino com uma evolução de 90 dias necessitou de cinco meses de tratamento (oito aplicações) para a cicatrização completa das lesões, ressaltando que a lentidão na resposta à imunoterapia não pode ser interpretada como refratariedade do paciente. Por outro lado, duas ou três aplicações foram suficientes em promover a cura das lesões de quatro equinos com evolução entre sete a 45 dias (LORETO et al., 2013). No presente relato de caso, foram necessárias dez doses do imunoterápico para a cura completa do paciente totalizando 126 dias de tratamento com resultado positivo e sem presença de recidiva.

Apesar da piora no aspecto da ferida detectada após a segunda aplicação, pode-se observar no paciente uma melhora significativa na ferida no transcorrer do tratamento, ou seja, no dia D28 a ferida apresentava 20 x 13 x 44 cm e no D126, 6 x 1 x 37 cm de comprimento, largura e circunferência respectivamente. Estes resultados corroboram com os encontrados por Santurio et al. (2006) quanto à eficácia da utilização do imunoterápico no tratamento da pitiose equina, ressaltando ainda não ocorrência de recidivas.

A utilização da imunoterapia como alternativa de tratamento para a pitiose equina vem apresentando resultados promissores considerando-se ser um tratamento pouco invasivo e sem efeitos colaterais quando comparado à excisão cirúrgica e terapia com anfotericina B respectivamente. As taxas de cura descritas por Monteiro (1999) foi de 83% (n=110), Santos et al. (2011b), 75% (n=8) e Santos et al. (2011a), 90% de taxa de cura associando a excisão cirúrgica à imunoterapia.

A administração de imunoterápico com imunógenos de *P. insidiosum* promove disponibilidade de antígenos ao sistema imune dos hospedeiros e quando não são apresentados durante a infecção, ativam estimulando resposta curativa, formação de resposta imune por meio de células mononucleares e o desaparecimento da resposta eosinofílica ao redor das hifas. Em outras palavras, o imunoterápico promove uma mudança na resposta celular no hospedeiro. Adicionalmente, vale ressaltar que o imunoterápico não promove resposta protetora contra reinfecções, podendo ocorrer formação de lesões em sítios adjacente às lesões primárias caso o hospedeiro seja novamente exposto às condições favoráveis à proliferação do oomicete (LORETO et al., 2013).

Conclusão

O avanço nas pesquisas quanto à pitiose equina tem sido impulsionado pelo aumento do número de casos que tem surgido e sido diagnosticados. Durante o emprego da imunoterapia, deve-se ter o cuidado com avaliações equivocadas de insucesso no tratamento após a segunda aplicação, pois a piora no aspecto da ferida parece ser uma constante neste passo da terapia. O caso relatado apresentou resultados satisfatórios, confirmando as citações de outros autores, mostrando que a imunoterapia representa uma proposta promissora para o tratamento da pitiose equina, sendo esta uma alternativa de tratamento pouco invasiva e de poucos efeitos colaterais conhecidos. Cabe ressaltar, que o futuro seria a obtenção de

alternativas preventivas contra a pitiose como a vacinação.

Referências

- FIORETTI, E. G. et al. Pitiose em equino no norte do Paraná – relato de caso. In: ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEM, 11., Maringá. **Anais...** Maringá:UEM, 2002.
- LEAL, A. B. M. et al. Pitiose equina no Pantanal Brasileiro: Aspectos clínico-patológicos de casos típicos e atípicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 4, p. 151-156, 2001.
- LEAL, A. T. et al. Pitiose. **Ciência Rural**, v. 31, n. 4, p. 735-743, 2001.
- LORETO, E. S. et al. Pitiose equina: aspectos clínico-epidemiológicos, diagnóstico e imunoterápicos. **Revista Conselho Federal de Medicina Veterinária**, v. 58, 2013.
- LUVIZARI, F. H.; LEHMKUHL, R. C.; SANTOS, I. W. Pitiose equina no estado do Paraná-primeiro relato de caso. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p. 99-102, 2002.
- MENDOZA, L.; VILELA, R. Anomalous fungal and fungal-like infections: lacaziosis, pythiosis, and rhinosporidiosis. In: ANAISSIE, E. J.; MCGINNIS, M. R.; PFALLER, M. A. **Clinical mycology**. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, p. 401-15, 2009.
- MONTEIRO, A. B. **Imunoterapia da pitiose equina: teste de eficácia de um imunobiológico e avaliação leucocitária em animais infectados naturalmente pelo *Phytium insidiosum***. 1999, 52f. (Dissertação - Mestrado em Medicina Veterinária), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.
- MORIELLO, K. A. E.; DEBOER, D. J.; SEMRAD, S. D. Enfermidades da pele. In: REED, S. M.; BAYLY, W. N. **Medicina interna equina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.442-480, 2000.
- QUINN, P. J. et al. Microorganismos de importância veterinária semelhantes a fungos. In: _____. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infeciosas**. Porto Alegre: Artmed, p.251-254, 2005.
- RODRIGUES, C. A.; LUVIZOTTO, M. C. R. Zigomicose e pitiose cutânea em equinos: diagnóstico e tratamento. **Revista de Educação Continuada, CRMV-SP**, v. 3, n. 3, p. 03-11, 2000.
- SALLIS, E. S. V.; PEREIRA, D. I. B.; RAFFI, M. B. Pitiose cutânea em equinos: 14 casos. **Ciência Rural**, v. 33, n. 5, p. 899-903, 2003.
- SANTOS, C. E. P. et al. Does immunotherapy protect equines from reinfection bt the oomycete *Pythium insidiosum*? **Clinical and Vaccine Immunology**. v. 18; n. 8, p. 1397-1399, 2011a.

SANTOS, C. E. P.; SANTURIO, J. M.; MARQUES, L. C. Pythiosis of livestock in the Pantanal, Mato Grosso, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 31, n. 12, p. 1083-1089, 2011b.

SANTOS, C. E. P. et al. Contribution to the study of cutaneous pythiosis in equidae. **ARS Veterinariae**, v. 27, n. 3, p. 134-140, 2011c.

SANTURIO, J. M.; LEAL, A. M.; LEAL, A. T. Pitiose. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE MICOLOGIA SOBRE MICOSES ANIMAIS, 1., 2000. Porto Alegre. **Anais...** Porto Alegre, UFRGS, p. 28-44.

SANTURIO, J. M. et al. Tratamento imunoterápico da pitiose equina. **Comunicado Técnico – EMBRAPA**, n. 67, 2001.

SANTURIO, J. M. et al. Ferida da moda: epidemiologia, diagnóstico, tratamento e experiência com equinos infectados no Pantanal. **Comunicado Técnico – EMBRAPA**, n. 34, 2004.

SANTURIO, J. M. et al. Pitiose: Uma micose emergente. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 1, p. 01-14, 2006.

SANTURIO, J. M.; FERREIRO, L. **Pitiose: uma abordagem micológica e terapêutica**. Porto Alegre: Editora UFRGS, p. 111, 2008.

Recebido em: 11.05.2015

Aceito em: 30.08.2016