

Análise da internação por neoplasia maligna da bexiga no Brasil entre o período de 2011 a agosto de 2022

Analysis of hospitalization for malignant neoplasm of the bladder in Brazil between the period 2011 to august 2022

Análisis de hospitalización por neoplasia maligna de vejiga en Brasil entre el período de 2011 a agosto de 2022

Recebido: 20/01/2023 | Revisado: 05/02/2023 | Aceitado: 07/02/2023 | Publicado: 12/02/2023

Joaquim Fernandes de Moraes Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4560-1219>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: nettonm@icloud.com

Luis Miguel Carvalho Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-8710>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: Luis.m.c.mendes@unirg.edu.br

Marcio Adriano Gomes Ferreira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-280X>
Instituto Antonio Carlos, Brasil
E-mail: marcio98ferreira@gmail.com

Lucas Carvalho Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0449-117X>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: mendes.lucas@mail.uft.edu.br

Lucas Arruda Lino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4747-6308>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: lucas.a.lino@unirg.edu.br

Anderson Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0540-3856>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: anderpek@gmail.com

Lucas Félix Felício Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5452-9861>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: lucasffm2012@gmail.com

João Pedro Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8337-7206>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: joaopgarcia@unirg.edu.br

João Pedro Brito Madeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3855-2439>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: joao.madeira@mail.uft.edu.br

Ronaldo Luís Oliveira Delgado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2344-0696>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: delgadoronaldo97@hotmail.com

Resumo

A neoplasia maligna da bexiga diz respeito a um câncer que se instala nas células que recobrem as paredes internas da bexiga, órgão de extrema importância no armazenamento da urina. Cerca de 90% dos pacientes acometidos pela patologia só recebemos diagnóstico após os 55 anos de idade, faixa etária em que esse tumor se faz mais presente. Dessa forma, tal artigo tem como objetivo analisar a quantidade e as variáveis dos índices de internação por neoplasia maligna da bexiga no Brasil. Trata-se de um estudo quantitativo e retrospectivo com coleta de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. A pesquisa foi realizada mediante informações de estatísticas vitais no grupo de Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS). Foram analisados os dados disponíveis pelo CID 10 de ambos os sexos, faixas etárias e região com maior incidência. Foram constatados no

período analisado 181.687 casos de internação por neoplasia maligna da bexiga. No tocante ao sexo, 70,71% dos casos são do sexo masculino e 29,29% do sexo feminino. Das faixas etárias, as internações são mais prevalentes entre 60 a 69 anos de idade com 31,71% dos casos totais de internação por neoplasia maligna da bexiga, sendo 56,76% da região sudeste os maiores casos de notificações. Os tumores da bexiga ocorrem de duas a três vezes mais em homens do que em mulheres, o que condiz com o alto índice de internações da população masculina no Brasil em decorrência de neoplasias da bexiga. Sabe-se que o pico de incidência da doença, por ser causada por falhas no material genético, está ligada às maiores idades, sobretudo após os 55 anos. Esse fator elucidada a prevalência de internações entre os idosos. A região sudeste do Brasil, por ser a área de maior população absoluta, e, por conseguinte, ter uma maior quantidade de idosos, naturalmente apresenta mais que a metade dos casos de internação no país. Depreende-se, portanto, que o número de internações por neoplasia maligna da bexiga maior em pessoas do sexo masculino, sobretudo na faixa etária dos 50 a 59 anos, com destaque marcante para a região sudeste do país.

Palavras-chave: Neoplasia; Bexiga; Internação.

Abstract

The malignant neoplasm of the bladder is a cancer that settles in the cells that cover the internal walls of the bladder, an organ of extreme importance in the storage of urine. About 90% of patients affected by the pathology only receive the diagnosis after 55 years of age, the age group in which this tumor is more present. To analyze the number and variables of hospitalization rates for malignant bladder cancer in Brazil. This is a quantitative and retrospective study with data collection from the Department of Informatics of the Unified Health System - DATASUS. The research was carried out using information from vital statistics in the Hospital Morbidity Group of the SUS (SIH/SUS). Data available from the CID 10 for both sexes, age groups and region with the highest incidence were analyzed. During the analyzed period, 181,687 cases of hospitalization for malignant neoplasm of the bladder were found. Regarding gender, 70.71% of the cases are male and 29.29% are female. Of the age groups, hospitalizations are more prevalent between 60 and 69 years of age, with 31.71% of the total cases of hospitalization for malignant neoplasm of the bladder, with 56.76% of the Southeast region having the highest cases of notifications. Bladder tumors occur two to three times more often in men than in women, which is consistent with the high rate of hospitalizations of the male population in Brazil due to bladder cancer. It is known that the peak incidence of the disease, as it is caused by failures in the genetic material, is linked to older ages, especially after 55 years of age. This factor elucidates the prevalence of hospitalizations among the elderly. The southeastern region of Brazil, being the area with the largest absolute population, and, therefore, having a greater number of elderly people, naturally presents more than half of the cases of hospitalization in the country. It appears, therefore, that the number of hospitalizations for malignant neoplasm of the bladder is higher in males, especially in the age group between 50 and 59 years, with a marked emphasis on the southeastern region of the country.

Keywords: Neoplasm; Bladder; Hospitalization.

Resumen

La neoplasia maligna de vejiga es un cáncer que se asienta en las células que recubren las paredes internas de la vejiga, órgano de extrema importancia en el almacenamiento de la orina. Alrededor del 90% de los pacientes afectados por la patología solo reciben el diagnóstico después de los 55 años, el grupo de edad en el que este tumor está más presente. Analizar el número y las variables de las tasas de hospitalización por cáncer maligno de vejiga en Brasil. Se trata de un estudio cuantitativo y retrospectivo con recolección de datos del Departamento de Informática del Sistema Único de Salud - DATASUS. La investigación fue realizada utilizando información de las estadísticas vitales del Grupo de Morbilidad Hospitalaria del SUS (SIH/SUS). Se analizaron los datos disponibles del CID 10 para ambos sexos, grupos de edad y región de mayor incidencia. Durante el período analizado, se encontraron 181.687 casos de hospitalización por neoplasia maligna de vejiga. En cuanto al género, el 70,71% de los casos son hombres y el 29,29% son mujeres. De los grupos de edad, las internaciones tienen mayor prevalencia entre 60 y 69 años, con 31,71% del total de internaciones por neoplasia maligna de vejiga, siendo el 56,76% de la región Sudeste la que presenta los mayores casos de notificaciones. Los tumores de vejiga ocurren de dos a tres veces más en hombres que en mujeres, lo que es consistente con la alta tasa de hospitalizaciones de la población masculina en Brasil debido al cáncer de vejiga. Se sabe que el pico de incidencia de la enfermedad, al ser causado por fallas en el material genético, está ligado a edades más avanzadas, especialmente después de los 55 años. Este factor aclara la prevalencia de hospitalizaciones entre los ancianos. La región sureste de Brasil, siendo el área con mayor población absoluta y, por lo tanto, con mayor número de ancianos, naturalmente presenta más de la mitad de los casos de hospitalización en el país. Parece, por tanto, que el número de hospitalizaciones por neoplasia maligna de vejiga es mayor en el sexo masculino, especialmente en el grupo de edad entre 50 y 59 años, con marcado énfasis en la región sureste del país.

Palabras clave: Neoplasma; Vejiga; Hospitalización.

1. Introdução

A bexiga é um órgão do aparelho urinário que tem como função principal o armazenamento de urina, produzida pelos rins, até que ela possa ser eliminada. A urina é produzida pelos rins, segue por tubos finos chamados de ureter até chegar a bexiga e é eliminada pela contração do músculo da bexiga para o meio externo através da uretra (Bellmunt., et al 2010) A parede da bexiga é constituída por várias camadas, sendo a mais superficial um epitélio específico do aparelho urinário, denominado epitélio de transição ou urotélio. Esta camada apresenta uma renovação celular elevada e estas células, muitas vezes, sofrem uma transformação, causando um crescimento desordenado das células da bexiga. E com esse crescimento desordenado, as células tendem a formar tumores e dessa maneira podem até invadir órgãos vizinhos (INCA, 2004).

O câncer de bexiga é o décimo tipo de câncer com maior incidência no mundo. A doença atinge as células do órgão, que faz parte do. O câncer de bexiga mais comum é o carcinoma urotelial, que afeta o tecido interior da bexiga e representa mais de 90% dos casos da doença. Geralmente, ele aparece como um tumor superficial e tende a se manter na mucosa e submucosa do órgão (Cao., et al 2018).

A neoplasia maligna da bexiga é a sétima mais comum em homens, enquanto nas mulheres é o 11º tipo de câncer mais frequente. Além do sexo, características como idade e etnia também podem aumentar o risco de desenvolver a doença, pois pessoas brancas e mais velhas são os grupos mais afetados (Crist., et al 2017, Freeman., et al 1995).

Os especialistas ainda não conseguiram decifrar o que leva uma pessoa a desenvolver o câncer de bexiga. Entretanto, há alguns fatores de risco que podem contribuir até facilitar o surgimento de tumores (5). O tabagismo é, sem dúvida, o fator de agressão e risco mais comum para o desenvolvimento do câncer de bexiga, estando presente em até 65% dos casos. Este risco aumenta com o número de cigarros consumidos, duração do tabagismo e grau de inalação. Além disso, a exposição ocupacional frequente a substâncias químicas, como as aminas aromáticas e anilinas, constitui outro fator de risco importante. Esse fato é comumente observado em trabalhadores da indústria química (Godwin, et al 2018).

O sintoma mais comum do câncer de bexiga é a presença de sangramento indolor pela urina, também denominado hematuria imotivada e indolor. Ou seja, quando o sangue está na urina mas não tem nenhum motivo, não tem trauma e não é acompanhado de dor (Grimm, et al 2003).

Portanto, a presença de sangue na urina é um sinal de alerta e não deve ser ignorado. Porém, somente a presença de hematuria em si não confirma a presença de câncer de bexiga. Pois esse sintoma também está relacionado com cálculos ou infecção urinária (Herranz-Amo, et al 1999).

Quando existe a suspeita de câncer na bexiga, devem ser avaliados os sintomas ou sinais da presença desta patologia. Os exames complementares são no entanto essenciais para o diagnóstico, quer para confirmar a presença de tumores neste órgão, quer para avaliar o estadiamento dos mesmos (Sylvester., et al 2004).

O diagnóstico deve iniciar com uma avaliação médica completa com perguntas sobre a história de exposição a fatores de risco como o tabagismo ativo ou passivo e a exposição a agentes químicos. Como a hematuria pode ter origem em qualquer parte do trato urinário, o médico frequentemente solicitará exames de imagem para visualização de rins, ureteres e bexiga com ecografia ou tomografia (Nagele, et al 2012, Witjes, et al 2016).

2. Metodologia

Foi realizado um estudo epidemiológico de caráter transversal, descritivo, com abordagem quantitativa, realizado através do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) (Gerhardt & Silveira, 2009). O acesso à plataforma do SINAN foi realizado a partir do DATASUS, base de dados secundários, através do item "Epidemiológicas e Morbidade", seção de "Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS)".

Entre os critérios de inclusão foram utilizados dados sobre internação, descrevendo a faixa etária e sexo no período de 2011 a agosto de 2022 no Brasil. Como critérios de inclusão foram considerados registros de 2011 a agosto 2022, a faixa etária, o sexo masculino ou feminino, tendo como zona de estudo o Brasil.

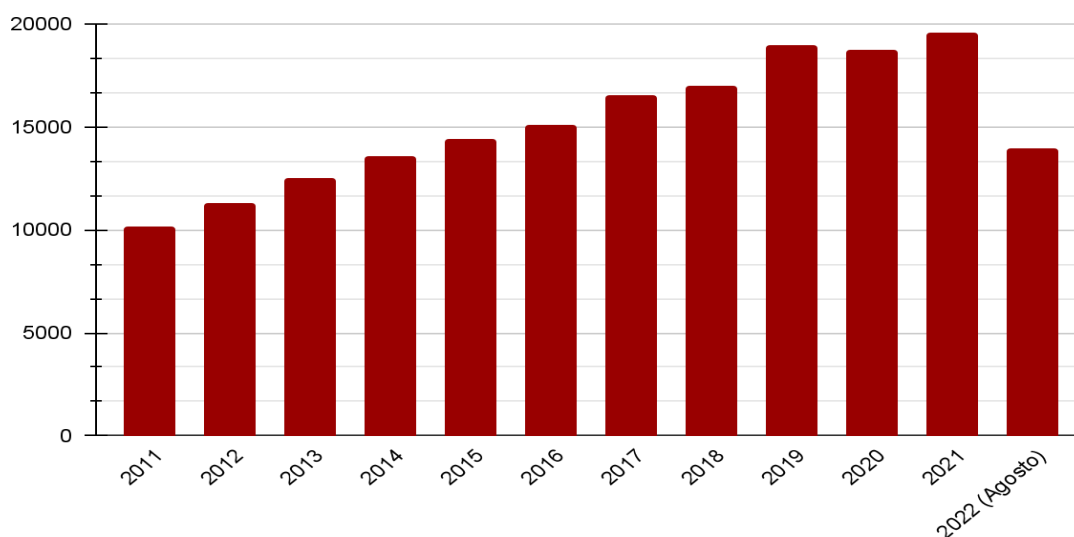
Foram utilizados como critérios de exclusão: dados anteriores e posteriores aos períodos estudados e demais dados epidemiológicos que não correspondem à temática abordada. Ademais, foram incluídos dados de notificações referentes à demais faixas etárias, porém demonstrando a faixa etária com maior prevalência (50 a 59 anos) e os dados analisados foram separados por raça/cor ou sexo.

A coleta de dados ocorreu na forma de frequências, médias e valores absolutos. Os softwares utilizados para o armazenamento de dados, criação de tabelas e gráficos foram Microsoft Excel® e Microsoft Word®. Essa pesquisa não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), estando de acordo com a Resolução nº 510 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 7 de abril de 2016, artigo 1, inciso III que isenta pesquisa que utilize informações de domínio público em Ciências Humanas e Sociais de registro no Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – sistema CEP/CONEP.

3. Resultados

Foi observado no período de 2011 a agosto de 2022 um total de 181.763 casos de internação por traumatismo de órbita ocular, no Brasil, sendo evidenciado um aumento no número de notificações de infecção ao longo dos anos. Outrossim, de 2011 a 2022, foram apresentados os maiores índices de internação por neoplasia maligna da bexiga, no Brasil, quando comparado aos demais anos (Figura 1 abaixo).

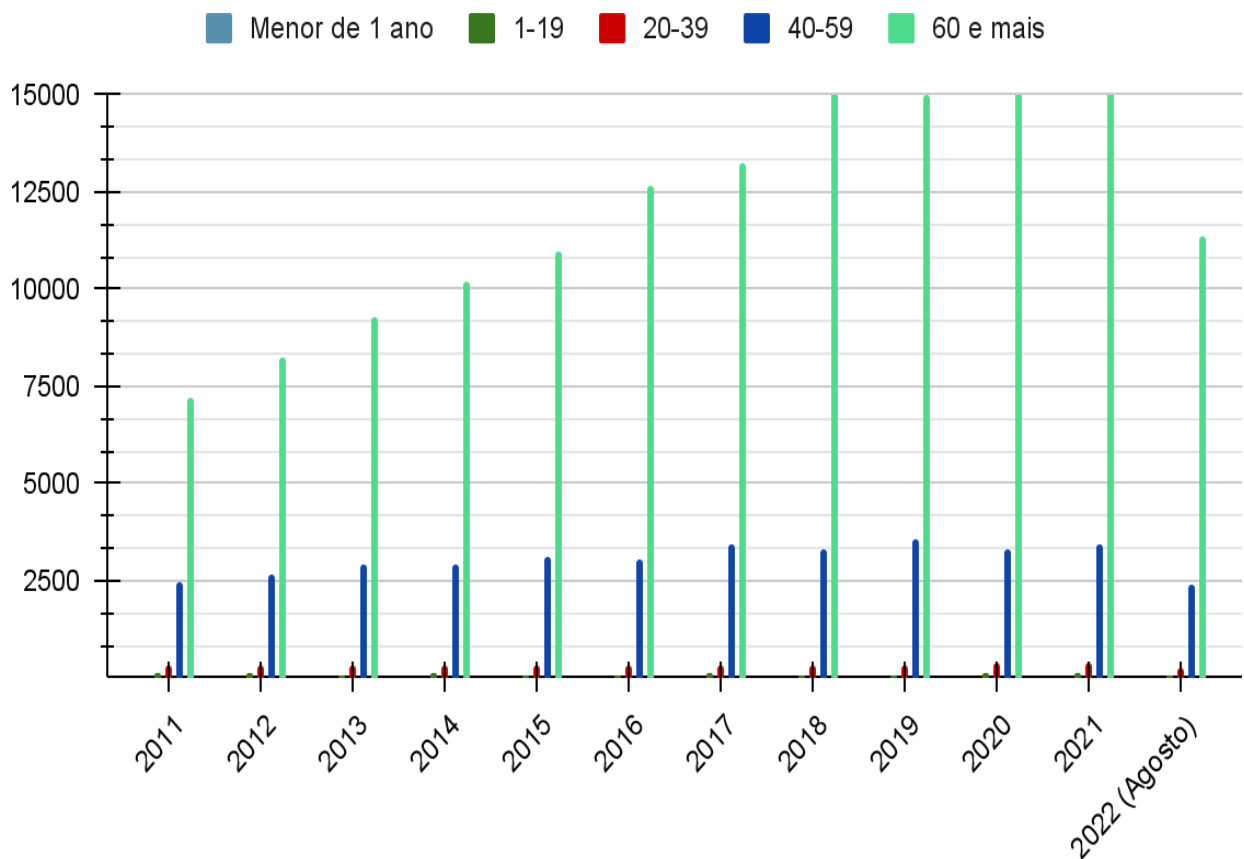
Figura 1 - Análise do número de casos de internação por neoplasia maligna da bexiga em crianças, adolescentes, adultos e idosos confirmados no Brasil no período de 2011 a agosto de 2022.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Diante dos achados, realizou-se uma filtragem e análise de dados, em que foi observada a relação entre a prevalência por faixa etária e idade. Dessa forma, nota-se a prevalência de casos de internação por neoplasia da bexiga na faixa etária de 60 anos ou mais, demonstrando 86,08% dos casos de 2011 a agosto de 2022. (Figura 2 abaixo)

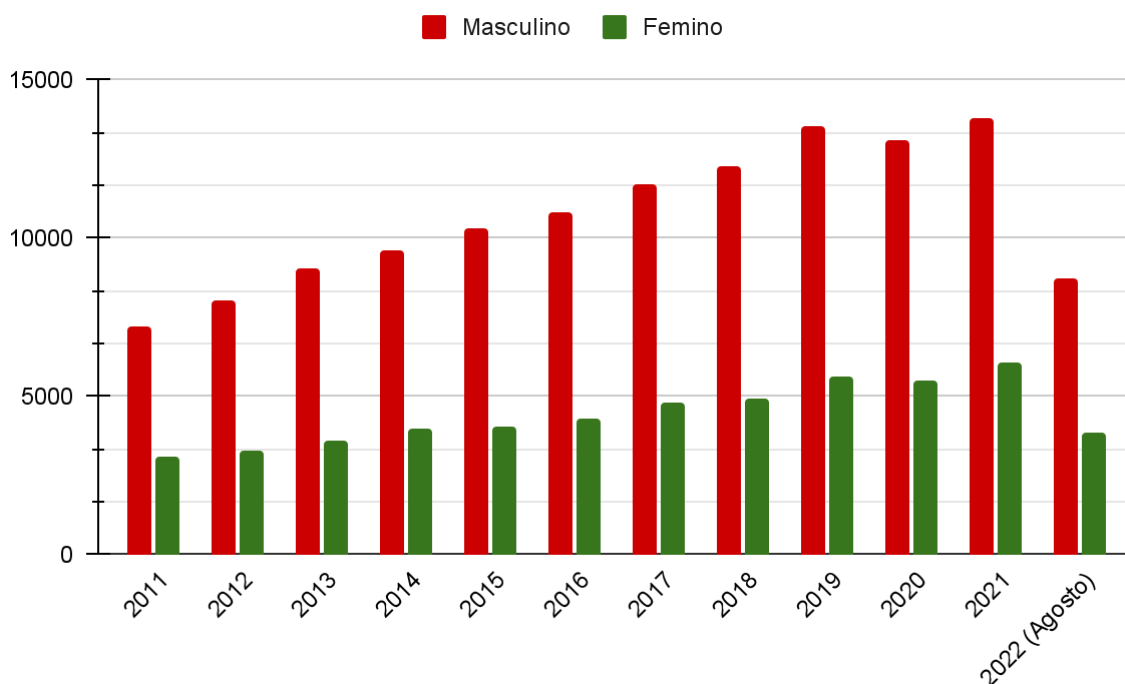
Figura 2 - Análise do número de casos de internação por neoplasia da bexiga do Brasil por faixa etária confirmadas, no Brasil, no período de 2011 a agosto 2022, segundo o ano de notificação.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Depois da análise de casos por faixa etária, é importante apresentar a incidência por sexo. Dessa forma, delimitando ambos os gêneros, observa-se a maior prevalência da doença no sexo masculino com 70,71% dos casos em relação a 29,28% do sexo feminino entre os anos de 2011 a agosto de 2022. (Figura 3 abaixo)

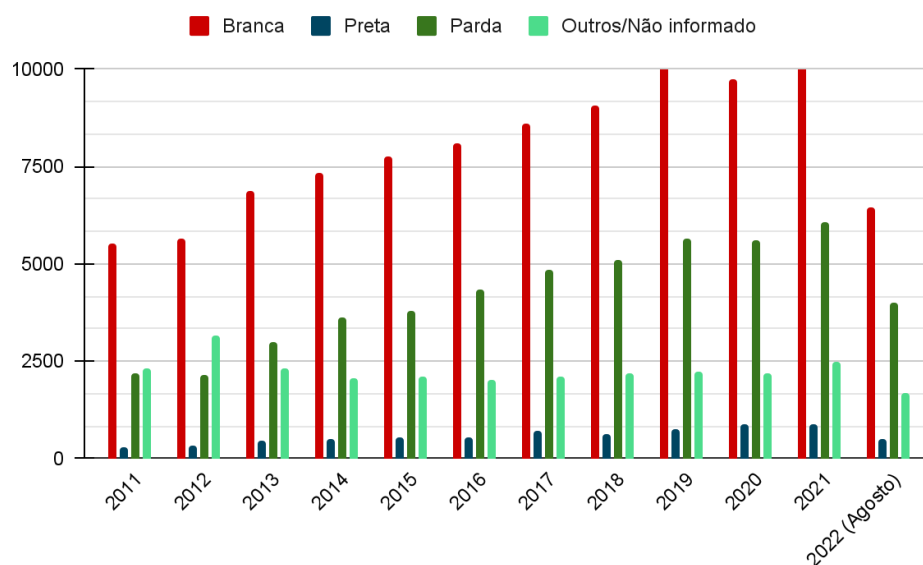
Figura 3 - Comparação entre os sexos feminino e masculino quanto aos casos de internação por neoplasia maligna de bexiga entre os anos de 2011 a agosto de 2022 segundo o ano de notificação.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Após a análise de casos por sexo foi analisado a incidência por raça. Dessa forma, delimitando as raças em brancos, pretos, pardos e não informado, observa-se a maior prevalência da doença na raça branca com 52,82% dos casos, 27,73% são pardos, 3,83% são pretos e 15,95% outros ou não informado.(Figura 4)

Figura 4 - Comparação entre as raças quanto aos casos de internação por neoplasia maligna da bexiga entre 2011 e agosto de 2022 segundo o ano de notificação.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

4. Discussão

O câncer da bexiga é suspeitado clinicamente. Se os pacientes apresentam hematuria, estratifica-se adicionalmente o risco; isso envolve uma combinação de cistoscopia diagnóstica e exames de imagem urograma por tomografia ou ultrassonografia renal (12). Também deve-se fazer citologia urinária, que pode detectar células malignas. São necessárias cistoscopia e biópsia das áreas anormais ou ressecção dos tumores para o diagnóstico e estadiamento clínico. Testes para antígenos urinários estão disponíveis, mas não são rotineiramente recomendados para uso no diagnóstico. Eles são às vezes usados se há suspeita de câncer, mas os resultados de citologia são negativos (Hain., et al 2003).

O tratamento varia de acordo com a dimensão, o volume e a agressividade do tumor. Em alguns casos de câncer da bexiga, podem ser necessários tratamentos como a quimioterapia, radioterapia ou terapias paliativas (Jakse., et al 2004). O tratamento mais frequente, o mais eficaz e utilizado, no entanto, é a cirurgia. A cirurgia tem duas variantes, a cirurgia endoscópica para tumores superficiais e a cirurgia laparoscópica ou aberta para tumores mais agressivos (a cirurgia laparoscópica cada vez mais substitui a clássica cirurgia aberta). Ambas as técnicas cirúrgicas são minimamente invasivas, o que diminui o tempo de internação, as complicações pós-operatórias e o tempo de recuperação do paciente (Khadra., et al 2000, Kriegmair., et al 1999).

A cirurgia endoscópica é efetuada em tumores superficiais, é muito menos agressiva e melhor tolerada. A vantagem desta cirurgia é que, praticamente, não causa complicações. A cirurgia laparoscópica (ou a aberta) é indicada para tumores invasivos, pelo que é muito mais agressiva e radical, muito mais “mutilante”, pois implica a remoção da bexiga (Shabsigh., et al 2009, Thomas., et al 2013).

Portanto, conforme a história clínica e o resultado anatomopatológico, se não confirmada a invasão do músculo da bexiga, o paciente é considerado portador de doença não-músculo invasiva. Sendo assim, poderá receber tratamento intravesical, com quimioterápico ou imunoterápico (BCG liofilizado). Em todos os casos, após a cirurgia, será necessário um acompanhamento rigoroso para identificar possíveis complicações ou tomar medidas preventivas para que a reincidência não aconteça (Grimm., et al 2003, Messing., et al 1990).

5. Considerações Finais

Por conseguinte, após análise criteriosa das estatísticas nacionais referente a internação por neoplasia maligna do bexiga, o atual estudo notabiliza que os dados de saúde notificados entre os anos de 2011 a agosto de 2022 convergem as internações predominantes entre o sexo masculino, uma vez prevalente em homens e entre a faixa etária de 60 a 69 anos. Sendo assim, avalia-se que a taxa de internações manteve-se estável com discreto crescimento ao longo dos anos, não ocorrendo decréscimo nas porcentagens.

Isto posto, observa-se que a neoplasia maligna do bexiga compreende uma problema que engloba diversos fatores externos, os quais podem ser identificados e minimizados pela prevenção e cuidado, visando a redução na incidência de internação e no índice de mortalidade e por meio de estratégias de promoção à saúde, do controle efetivo dos fatores de risco identificados e estímulo a adesão de hábitos que não promovam risco. Portanto, o estudo sobre o atual parâmetro epidemiológico da internação por neoplasia maligna da bexiga deve contribuir para o desenvolvimento de futuros planos de ação voltados para redução de danos e/ou óbitos da população nos diferentes níveis de atenção à saúde, além de colaborar na ampliação de pesquisas referente aos fatores desencadeantes do problema.

Referências

Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Fougeray, R., Schutz, F. A. B., Salhi, Y., Winquist, E., et al (2010). Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional

- Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol*. 2010 Apr;28(11):1850–5. 26.
- Brasil Ministério da Saúde (2004). TNM: classificação de tumores malignos. (6a ed.):INCA;2004
- Cao, Y., He, Y., Chen, H., He, S., Gu, Y., Wang, X., et al (2018). Phase I study of gemcitabine-cisplatin versus pemetrexed cisplatin for patients with advanced or metastatic bladder cancer. *J BUON*. 2018;23(2):475–81. 24.
- Crist, M., & Balar. A. (2017) Atezolizumab in invasive and metastatic urothelial carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Dec;10(12):1295–301.
- Freeman, J. A., Esrig, D., Stein, J. P., Simoneau, A. R., Skinner, E. C., Chen, S. C., et al.(1995) Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995;76:833-9
- Godwin, J. L., Hoffman-Censits, J., & Plimack, E. (2018) Recent developments in the treatment of advanced bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018 Mar;36(3):109–14. 25.
- Grimm, M. O., Steinhoff, C., Simon, X., Spiegelhalter, P., Ackermann, R., & Vogeli, T. A. (2003). Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003
- Grossman, H. B. (1998). New methods for detection of bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1998;16:17-22.
- Hain, S. F., & Maisey, M. N. (2003). Positron emission tomography for urological tumours. *BJU Int* 2003;92:159-64
- Herranz-Amo, F., Diez-Cordero, J. M., VerduTartajo, F, Bueno-Chomon, G., LealHernandez, F., & Bielsa-Carrillo, A (1999). Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol* 1999;36:221-4
- Jakse, G., Algaba, F., Malmstrom, P. U., & Oosterlinck, W. (2004). A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539-46
- Khadra, M. H., Pickard, R. S., Charlton, M., Powell, P. H., & Neal, D. E. (2000). A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-7
- Kriegmair, M., Zaak, D., Knuechel, R., Baumgartner, R., & Hofstetter, A. (1999). Photodynamic cystoscopy for detection of bladder tumors. *Semin Laparosc Surg* 1999; 6:100-3
- Messing, E. M., & Vaillancourt, A. (1990). Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med* 1990;32:838-45.
- Nagele, U., Anastasiadis, A. G., Stenzl, A., & Kuczyk, M. (2012). Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results. *World J Urol*. 2012 Dec;30(6):725–32. 23.
- Sella, A., Dexeus, F. H., Chong, C., Ro, J Y., & Logothetis, C. J. (1989). Radiation therapy-associated invasive bladder tumors. *Urology* 1989;33:185-8
- Shabsigh, A., Korets, R., Vora, K. C., Brooks, C. M., Cronin, A. M., Savage, C., et al (2009). Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):164–76. 22.
- Sylvester, R. J., Oosterlinck, W., & van der Meijden, A. P. (2004). A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186-90
- Thomas, F., Noon, A. P., Rubin, N., Goepel, J. R., & Catto, J. W. F. (2013). Comparative Outcomes of Primary, Recurrent, and Progressive High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):145–54. 21.
- Witjes, J. A., Compérat, E., Cowan, N. C., De Santis, M., Gakis, G., & Lebrét, T., et al (2016). EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2016