

Prevalência de *Mycobacterium tuberculosis* resistente em pacientes sob tratamento parcialmente intermitente ou sob tratamento diário*

Prevalence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients under intermittent or daily treatment

Tomás Aiza Alvarez, Marcelo Palmeira Rodrigues, Carlos Alberto de Assis Viegas

Resumo

Objetivo: Comparar as taxas de prevalência de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes entre pacientes sob tratamento parcialmente intermitente e daqueles sob tratamento diário. **Métodos:** Foram utilizados dados da Organização Mundial de Saúde de 5.138 pacientes com TB pulmonar bacilífera no Brasil, que foram separados em dois grupos: um grupo de pacientes do Distrito Federal submetidos a um regime intermitente de três tomadas semanais após o primeiro mês de regime diário, e um grupo de pacientes dos estados brasileiros, submetidos somente a um regime diário. O padrão de resistência foi categorizado em resistência primária ou adquirida, conforme a existência de tratamento anterior. Além disso, multirresistência foi definida como a resistência simultânea à isoniazida e à rifampicina, enquanto monorresistência como a resistência a uma única droga. **Resultados:** A prevalência da resistência primária como um todo no Distrito Federal e no restante do Brasil foi de 9,2% e 9,3% ($p = 0,94$), respectivamente. A prevalência de monorresistência foi de 6,6% e 6,9% ($p = 0,89$), respectivamente, e a de multirresistência, 1,0% e 1,2% ($p = 0,85$), respectivamente. A prevalência de resistência adquirida como um todo no Distrito Federal e no restante do Brasil foi de 15,8% e 26,8% ($p = 0,39$), respectivamente. A prevalência de monorresistência adquirida foi de 5,3% e 13,7% ($p = 0,33$), respectivamente, e a de multirresistência, 0,0% e 10,2% ($p = 0,16$), respectivamente. **Conclusões:** Não houve diferença significativa entre os índices de resistência observados na comunidade usuária do esquema parcialmente intermitente e do diário.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Resistência a medicamentos; Esquema de medicação; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

Abstract

Objective: To compare the prevalence rates of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients under intermittent treatment with those observed in patients under daily treatment. **Methods:** We used World Health Organization data regarding 5,138 patients with active pulmonary TB in Brazil, separated into two groups: patients in the Federal District of Brasília, treated with a one-month daily regimen followed by an intermittent thrice-weekly regimen; and patients in other parts of Brazil, treated with a daily regimen only. The resistance pattern was categorized as primary or acquired, based on the history of previous treatment. Multidrug resistance was defined as resistance to at least isoniazid and rifampin, whereas monoresistance was defined as resistance to only one drug. **Results:** The prevalence of primary resistance in the Federal District of Brasília and in the other parts of Brazil, respectively, was as follows: overall, 9.2% and 9.3% ($p = 0.94$); monoresistance, 6.6% and 6.9% ($p = 0.89$); and multidrug resistance, 1.0% and 1.2% ($p = 0.85$). The prevalence of acquired resistance in the Federal District of Brasília and in the other parts of Brazil, respectively, was as follows: overall, 15.8% and 26.8% ($p = 0.39$); monoresistance, 5.3% and 13.7% ($p = 0.33$); and multidrug resistance, 0.0% and 10.2% ($p = 0.16$). **Conclusions:** No significant differences were found between patients treated with an intermittent regimen and those treated with a daily regimen in term of resistance rates.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary; Drug resistance; Drug administration schedule; Tuberculosis, multidrug-resistant.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Palmeira Rodrigues. Hospital Universitário de Brasília, SGAN 604-605, Anexo II, Térreo, Sala de Pneumologia, CEP 70840-050, Brasília, DF, Brasil.

Tel 55 61 3307-3224 ou 55 61 3327-8525. E-mail: pmarcelo@unb.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 5/11/2008. Aprovado, após revisão, em 20/12/2008.

Introdução

A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos habitualmente utilizados se constitui em um importante obstáculo ao êxito da terapêutica, seja essa empregada em esquema diário ou intermitente. Muitas vezes, a resistência se estabelece pelo contato prévio do *M. tuberculosis* com o fármaco; dessa forma, o tratamento anterior é o maior indicador clínico de desenvolvimento de formas de TB multirresistentes.⁽¹⁾

Há muito tempo se tem observado a eficiência da terapêutica intermitente para TB.⁽²⁻⁴⁾ Em uma revisão sistemática, as taxas de cura e de recidiva se mostraram muito semelhantes entre a terapêutica diária e a intermitente.⁽⁵⁾ A eficiência do esquema intermitente também foi demonstrada no retratamento,⁽⁶⁾ em crianças,⁽⁷⁾ em pacientes portadores de AIDS⁽⁸⁾ e em pacientes com indicadores clínicos de baixa aderência ao tratamento.⁽⁹⁾

Normalmente, quando o esquema terapêutico é autoadministrado, se prefere a utilização diária dos medicamentos, provavelmente em função de que a omissão de um dia de tratamento seria menos ominosa. Ao contrário, a preferência pelo esquema intermitente recai sobre as formas supervisionadas de tratamento. Nesse sentido, mesmo em países como o Brasil, que adotam a forma autoadministrada, a utilização da forma intermitente supervisionada é particularmente de interesse em situações nas quais se presume uma baixa taxa de aderência, como, por exemplo, em pacientes alcoólatras, dependentes químicos e sem-teto.

O surgimento de resistência às drogas associado ao esquema intermitente de tratamento não está claro. Alguns autores observaram índices elevados de resistência no Burundi,⁽¹⁰⁾ acima da média de outros países africanos, sugerindo que a forma de tratamento parcialmente intermitente praticada há 11 anos nesse país possa estar implicada. Em conformidade com esse ponto de vista, outros autores assinalaram uma relação entre a resistência adquirida à rifampicina (RMP) e o uso intermitente da mesma durante a fase inicial de tratamento em pacientes infectados pelo HIV.⁽¹¹⁾ Contrariamente, outros autores⁽¹²⁾ não detectaram o aparecimento de micobactérias resistentes à RMP ao longo do tratamento completamente intermitente em uma série de 467 casos (2 meses com 3 tomadas semanais

de isoniazida (INH), RMP, pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB); seguidos por 6 meses com uma tomada semanal de INH e EMB).

Desta forma, conhecer e monitorar a resistência micobacteriana aos esquemas terapêuticos empregados é de suma importância. Neste estudo objetivamos comparar os índices de resistência micobacteriana entre pacientes com TB em duas comunidades: uma que recebe tratamento parcialmente intermitente desde 1974 e outra que recebe tratamento diário.

Métodos

Foram utilizados dados do levantamento mundial produzidos pela Organização Mundial de Saúde em conjunto com a União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares. Entre 1994 e 1997, essas duas organizações empreenderam esforços para estabelecer um plano mundial de vigilância da resistência bacteriana aos medicamentos contra a TB. Esse projeto envolveu a medida dos índices de prevalência dessa resistência em muitos países em todo mundo e, particularmente importante, utilizando métodos padronizados de mensuração.

O Brasil participou desse projeto sob a coordenação do Centro de Referência Professor Hélio Fraga do Ministério da Saúde e incluiu pacientes assistidos em todas suas macrorregiões: Norte (Amazonas e Pará); Nordeste (Ceará, Pernambuco e Bahia); Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo); Sul (Santa Catarina e Rio Grande do Sul); e Centro-Oeste (Goiás e Distrito Federal).

Diferentemente de todas as outras regiões brasileiras, que utilizam a forma de tratamento com tomadas diárias e autoadministradas de medicamentos, o Distrito Federal utiliza o esquema terapêutico autoadministrado parcialmente intermitente, isto é, o primeiro mês de uso diário e os seguintes com frequência de três vezes por semana, com doses ajustadas. As doses na fase intermitente são: 20 mg/kg até o máximo de 600 mg ao dia para INH; 40 mg/kg até 2.000 mg ao dia para o EMB; 20 mg/kg até 600 mg ao dia para a RMP; 50 mg/kg até 2.000 mg ao dia para a PZA; e 35 mg/kg até 1.000 mg ao dia para a estreptomicina (SM). A escolha dos medicamentos, entretanto, segue o mesmo padrão no Distrito Federal e nas demais regiões.

Via de regra, em todas as regiões brasileiras, o tratamento é feito na rede pública de saúde, e

Tabela 1 – Frequência de pacientes estudados com sensibilidade aos fármacos testados ou com alguma resistência, conforme história de tratamento anterior.

Tratamento	Brasil			Distrito Federal		
	Sensível	Resistência	Total	Sensível	Resistência	Total
Virgens de tratamento	3.680	344	4.024	196	18	214
História de tratamento prévio	665	178	843	19	3	22
Total	4.345	522	4.867	215	21	236

os medicamentos são fornecidos gratuitamente. O Ministério da Saúde padronizou quatro esquemas terapêuticos. O esquema I é indicado para casos novos (uso de RMP + INH + PZA por 2 meses, seguido do uso de RMP + INH por 4 meses). O esquema I reforçado é indicado para o retratamento de casos de abandono e recidiva (uso de RMP + INH + PZA + EMB por 2 meses, seguido do uso de RMP+INH+EMB por 4 meses). O esquema II é indicado para tratamento da meningite tuberculosa (uso de RMP + INH + PZA por 2 meses, seguido do uso de RMP + INH por mais 7 meses). O esquema III é utilizado na falência dos anteriores (uso de SM+etionamida (ETH) + PZA + EMB por 3 meses, seguido do uso de ETH + EMB por 9 meses).

Neste estudo, todos os pacientes incluídos no projeto original foram considerados, exceto àqueles diagnosticados e tratados no Distrito Federal, mas residentes em outras regiões.

No projeto original, foram incluídos 5.138 pacientes com TB pulmonar bacilífera admitidos para tratamento nas unidades de saúde do Programa de Controle da Tuberculose do Brasil no período entre 1995 e 1997. Foram separados em dois grupos: com e sem história de tratamento específico prévio. A resistência era então categorizada em primária ou adquirida, conforme a ausência ou presença de tratamento anterior nos dados coletados.

Os padrões de resistência foram classificados em monorresistência (uma única droga), multirresistência (INH e RMP obrigatoriamente, com ou sem outra droga) ou outros padrões (mais de uma droga, desde que não INH e RMP simultaneamente).

O isolamento, a cultura e o teste de sensibilidade foram descritos em outra publicação.⁽¹³⁾ Segue resumidamente a descrição. A baciloscopia das amostras de escarro foi feita pela técnica de Ziehl-Neelsen. O escarro positivo foi mantido sob refrigeração até sua chegada ao laboratório de referência, quando então foi descontaminado pela técnica de Petroff e cultivado em meio de Löwenstein-Jensen por até 60 dias. As culturas positivas foram submetidas ao teste de sensibilidade às drogas de primeira linha utilizadas contra a TB e aos testes de identificação e de diferenciação do *M. tuberculosis* (teste da niacina, teste de redução de nitritos e teste de catalase).

Na análise dos dados, utilizou-se o teste do qui-quadrado para a comparação das proporções. O nível de significância alfa foi de 5%. Devido à importância de se estimar o erro tipo II, no qual nenhuma diferença significativa é demonstrada quando de fato era existente, foi calculado o poder para cada comparação. Para tanto, o cálculo foi *a posteriori*, sendo necessário o tamanho do efeito w , estimado a partir

Tabela 2 – Prevalência da resistência primária no Distrito Federal e no restante do Brasil.

Tipo de resistência	Resistência primária				
	DF, %	Brasil, %	p	Tamanho do efeito w	Poder, %
Isoniazida	4,6	6,8	0,24	0,1972	100
Rifampicina	2,0	1,5	0,52	0,1634	99
Estreptomicina	6,6	4,3	0,15	0,2080	100
Qualquer resistência	9,2	9,3	0,94	0,0088	9
Monorresistência	6,6	6,9	0,89	0,0200	25
Multidroga	1,0	1,2	0,85	0,0676	99
Outros padrões	1,5	1,3	0,76	0,0902	99

DF: Distrito Federal.

Tabela 3 – Prevalência da resistência adquirida no Distrito Federal e no restante do Brasil.

Tipo de resistência	Resistência adquirida				
	DF, %	Brasil, %	p	Tamanho do efeito w	Poder, %
Isoniazida	15,8	21,9	0,59	0,1634	99
Rifampicina	0,0	11,7	0,13	1,0000	100
Estreptomicina	15,7	9,1	0,38	0,2650	100
Qualquer resistência	15,8	26,8	0,39	0,2580	100
Monorresistência	5,3	13,7	0,33	0,4444	100
Multidroga	0,0	10,2	0,16	1,0000	100
Outros padrões	10,5	2,9	0,07	0,5730	100

DF: Distrito Federal.

da diferença real observada entre os dois grupos, admitindo que as proporções entre estes dois grupos devessem ser iguais. O tamanho do efeito w é habitualmente considerado pequeno, médio ou grande, a título de referência, quando igual a 0,1; 0,3; e 0,5, respectivamente. Foi utilizado o programa Excel 2002 e, para o cálculo do poder e do tamanho do efeito w, o programa G*Power versão 3.0.3.

Resultados

No período do estudo, foram diagnosticados com TB pulmonar 271 pacientes no Distrito Federal, dos quais 35 pacientes foram excluídos em função de não serem residentes. Dos 236 incluídos, 161 (68,2%) eram do sexo masculino e 75 (31,8%) do sexo feminino, os quais apresentaram variação de idade entre 15 e 86 anos; sendo a média por sexo de 41,5 e 36,7 anos, respectivamente. Os resultados observados nesses 236 pacientes foram comparados àqueles obtidos a partir de um total de 4.867 pacientes estudados no restante do Brasil.

No Distrito Federal, 214 pacientes (90,7%) eram virgens de tratamento, enquanto 22 (9,3%) referiam antecedente de tratamento prévio. No restante do Brasil, esses valores foram 4.024 (82,7%) e 843 (17,3%), respectivamente. A frequência de casos com e sem resistência a quaisquer fármacos pode ser vista na Tabela 1.

Conforme se pode observar nas Tabelas 2 e 3, não houve diferença estatisticamente significativa entre as prevalências, quaisquer que sejam os padrões, entre a resistência primária e a resistência adquirida no Distrito Federal e no restante do Brasil. Em duas situações analisadas, os padrões de “qualquer resistência” ou de “monorresistência” para o tipo primário, as

prevalências se mostraram virtualmente idênticas, traduzindo-se num tamanho de diferença ínfimo e implicando um poder reduzido. Não se observou no Distrito Federal resistência ao EMB, bem como, em concordância com o restante do Brasil, resistência à PZA e ao ETH.

Discussão

O desenvolvimento de índices mais elevados de resistência bacteriana às drogas para tratamento da TB, especialmente quando se trata de resistência a múltiplas drogas, está relacionado ao contato do microorganismo com estes fármacos.⁽¹⁾ Essa resistência é classificada como adquirida, quando o próprio indivíduo se submetera ao tratamento previamente, ou classificada como primária, quando o indivíduo infectado contraiu o bacilo de outrem.

Disso decorre que se podem esperar índices de resistência mais elevados em função do grau de ineficiência do tratamento. Entenda-se por ineficiência fatores ligados não somente à eficácia das drogas, mas ao sistema de administração e a todo conjunto de fatores ligados a sua utilização na comunidade.

Os dados do presente estudo evidenciam uma semelhança dos índices de resistência entre o Distrito Federal e o restante do Brasil. Primeiramente, é preciso questionar a presença de possíveis vieses. Fatores ligados ao perfil dos pacientes estudados, como a prevalência de AIDS, de alcoolismo, de uso de drogas ilícitas e de outras morbidades na amostra podem interferir na adesão ao tratamento.⁽¹⁴⁾ Independentemente de alguma possível diferença entre o Distrito Federal e o restante do Brasil no que diz respeito a algum desses fatores, alguns autores⁽¹⁵⁾ relataram um índice de abandono virtualmente

idêntico: 25,7% para o Distrito Federal e 25,9% para o restante do Brasil.

Outros fatores ligados a um sistema de saúde mais eficiente, embora não mensurados, não parecem existir, tendo em vista que as mesmas diretrizes norteiam a atuação das unidades de controle da TB. Tampouco a forma de administração dos medicamentos, que é autoadministrada em todo o país.

A questão do conjunto de drogas disponibilizadas para o tratamento pode ter uma importância direta em relação ao surgimento de bacilos resistentes. A não adição de PZA ao esquema terapêutico, por exemplo, avaliada em um estudo que comparou quatro esquemas intermitentes com um diário, foi capaz de suscitar uma taxa de recidiva em um ano mais de quatro vezes maior, comparada àquela em que a PZA esteve presente.⁽³⁾ Novamente, o Distrito Federal segue as mesmas recomendações no tocante aos fármacos utilizados, diferindo tão somente pela forma intermitente a partir do segundo mês de tratamento.

De fato, em uma revisão sistemática recente, o esquema parcialmente intermitente de três tomadas por semana após uma fase inicial contínua, tal como realizado no Distrito Federal, parece atingir as menores taxas de recidiva juntamente com o esquema de tomadas diárias. A razão de chances nesses dois esquemas foi significativamente menor que aqueles totalmente intermitentes ou com menor frequência semanal.⁽¹⁶⁾

Conquanto o tratamento parcialmente intermitente empregado por mais de 20 anos no Distrito Federal não tenha resultado em índices de resistência bacteriana diferentes do que nas demais regiões brasileiras, é preciso cautela na sua extrapolação. Alguns autores⁽¹⁷⁾ observaram uma relação entre a aquisição de resistência à RMP e a contagem muito baixa de células CD4 nos pacientes infectados pelo HIV. Nesse mesmo estudo, apontaram uma tendência à associação entre essa resistência à RMP e o tratamento intermitente com duas tomadas semanais na fase inicial ($p = 0,15$) e também com a não-utilização de terapêutica antirretroviral nos primeiros 2 meses de tratamento da TB ($p = 0,05$).

Considerando o nível de concentração plasmática dos fármacos em tratamento com duas tomadas semanais,⁽¹⁸⁾ postularam que num contexto de imunodepressão, concentrações

baixas de RMP ao final de intervalos prolongados podem permitir a replicação seletiva de micobactérias resistentes.⁽¹⁷⁾

Nesse sentido, alguns autores⁽¹¹⁾ também estudaram pacientes com TB e infecção pelo HIV, observando um risco relativo de 6,4 para resistência adquirida à RMP, quando essa foi administrada de forma intermitente desde o início do tratamento.

Dada a multiplicidade de fatores envolvidos, é difícil imputar, através de estudos observacionais, a forma intermitente de tratamento como exclusivamente responsável pela falência, recidiva ou surgimento de resistência. No Burundi,⁽¹⁰⁾ uma amostra de 496 casos novos evidenciou 16,1% de resistência a qualquer droga (2% à RMP). O estudo foi realizado após 11 anos de implantação do programa *directly observed treatment, short-course* no país, utilizando um esquema parcialmente intermitente. Esses são níveis acima das médias africanas. Um possível viés diz respeito à prevalência de infectados pelo HIV. Por outro lado, na Índia,⁽¹²⁾ em um ensaio clínico controlado totalmente intermitente, não houve surgimento de resistência primária à RMP.

Em nosso estudo, a similaridade do grupo populacional, do índice de abandono, do sistema de saúde e do conjunto de fármacos empregados no tratamento reúne oportunidade ímpar de se observar o efeito da forma parcialmente intermitente, utilizada desde 1974 no Distrito Federal, sobre a resistência micobacteriana, comparada à forma terapêutica diária. Nossos dados permitem concluir que os índices de resistência são similares entre os dois grupos.

Referências

1. Mitchison DA. Antimicrobial therapy of tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(3):307-15.
2. Controlled trial of intermittent regimens of rifampicin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. *Lancet*. 1975;2(7945):1105-9.
3. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1981;1(8213):171-4.
4. Castelo A, Jardim JR, Goihman S, Kalckman AS, Dalboni MA, da Silva EA, et al. Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1989;2(8673):1173-6.
5. Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000970.
6. Hong YP, Kim SC, Chang SC, Kim SJ, Jin BW, Park CD. Comparison of a daily and three intermittent retreatment

- regimens for pulmonary tuberculosis administered under programme conditions. *Tubercle*. 1988;69(4):241-53.
7. Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, Kibel MA, Louw A, Perkins DR, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(5):405-10.
 8. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Cantave M, Johnson MP, Atkinson J, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 Pt 1):1034-8.
 9. Caminero JA, Pavón JM, Rodríguez de Castro F, Díaz F, Julià G, Caylá JA, et al. Evaluation of a directly observed six months fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax*. 1996;51(11):1130-3.
 10. Sanders M, Van Deun A, Ntikirutimana D, Masabo JP, Rukundo J, Rigouts L, et al. Rifampicin mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Bujumbura, Burundi: results of a drug resistance survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(2):178-83.
 11. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):83-91.
 12. Evaluation of a non-rifampicin continuation phase (6HE) following thrice-weekly intensive phase for the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2007;54(2):84-90.
 13. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Geneva: WHO; 1998.
 14. Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MM, Schenkman S. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol*. 2000;26(6):291-6.
 15. Diniz LS, Gerhardt G, Miranda JA, Manceau JN. Efetividade do tratamento da tuberculose em 22 municípios de capitais brasileiras e Distrito Federal. *Bol Pneumol Sanit*. 2003;11(1):5-14.
 16. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(10):1153-8.
 17. Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):350-6.
 18. Weiner M, Benator D, Burman W, Peloquin CA, Khan A, Vernon A, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1481-91.

Sobre os autores

Tomás Aiza Alvarez

Professor Associado. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.

Marcelo Palmeira Rodrigues

Professor Adjunto. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.

Carlos Alberto de Assis Viegas

Professor Associado. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.