

Portadores de tuberculose multirresistente em um Centro de Referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico^{*, **}

PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN A REFERENCE CENTER: SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE

PORTADORES DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE EN UN CENTRO DE REFERENCIA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Kuitéria Ribeiro Ferreira¹, Edilma Gomes Rocha Cavalcante², Mônica Cecilia De-La-Torre-Ugarte-Guanilo³, Rosalinda Asenjo Lopez Berti⁴, Maria Rita Bertolozzi⁵

RESUMO

Objetivou-se descrever o perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico de portadores de Tuberculose Multirresistente (TBMR), matriculados em Centro de Referência para Tuberculose (TB) do Estado de São Paulo. Estudo quantitativo, descritivo, retrospectivo e seccional. Levantaram-se dados de fichas de notificação e de prontuários de sujeitos matriculados de agosto de 2002 a dezembro de 2009. Os dados foram coletados de fevereiro a junho de 2010, com instrumento estruturado, e sistematizados no *Excel* e *Epi Info*. Identificaram-se 188 sujeitos, 74,2% do Município de São Paulo; 93,1% na faixa etária produtiva; 61,6% desempregados; 64,4% homens; 34,6% com 4 a 7 anos de escolaridade; 98,9% com tratamentos anteriores para TB; 98,4% com TBMR pulmonar; 71,4% com lesão bilateral cavitária e todos realizaram teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Os achados evidenciam pistas de que os sujeitos desenvolveram TBMR principalmente devido às condições de vida e acesso aos serviços de saúde. A limitação dos dados de fichas de notificação e prontuários limitou abordagem ampla como requer a TB, enfermidade consagrada socialmente determinada.

DESCRIPTORIOS

Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos
Vigilância da população
Vigilância epidemiológica

ABSTRACT

The objective of this is quantitative, descriptive, retrospective and sectional study was to describe the sociodemographic and clinical-epidemiological profile of the patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis (MRTB) enrolled in the State of São Paulo Reference Center for Tuberculosis (TB). Data was collected from notification forms and medical records of subjects registered between August 2002 and December 2009. Data collection was performed February to June 2010, using a structured instrument, and then systematized using *Excel* and *Epi Info*. It was identified 188 people, 74.2% from the municipality of São Paulo; 93.1% in the productive age group; 61.6% were unemployed; 64.4% men; 34.6% had 4 to 7 years of education; 98.9% with prior TB treatment; 98.4% with pulmonary MRTB; 71.4% with bilateral lesion cavity and all tested for antimicrobial sensitivity. The findings evidenced that subjects developed MRTB mainly due to living conditions and accessibility to health services. Insufficient data from notification forms and files limited an extensive approach as required by TB, a disease proven to be socially determined.

DESCRIPTORS

Tuberculosis multidrug-resistant
Population surveillance
Epidemiologic surveillance

RESUMEN

Se objetivó describir el perfil sociodemográfico y clínico-epidemiológico de portadores de Tuberculosis Multirresistente (TBMR), matriculados en Centro de Referencia para Tuberculosis (TB) del Estado de São Paulo. Estudio cuantitativo, descriptivo, retrospectivo, seccional. Se recabaron datos de fichas de notificación e historias clínicas de sujetos matriculados entre agosto 2002 y diciembre 2009. Datos recolectados entre febrero y junio 2010, con instrumento estructurado, sistematizados en *Excel* y *Epi Info*. Se identificaron 188 sujetos, 74,2% del Municipio de São Paulo, 93,1% en faja etaria productiva, 61,6% desempleados, 64,4% hombres, 34,6% con 4-7 años de escolaridad, 98,9% tratados anteriormente por TB, 98,4% con TBMR pulmonar, 71,4% con lesión bilateral cavitaria; todos realizaron test de sensibilidad a antibióticos. Los hallazgos evidencian que los sujetos desarrollaron TBMR principalmente por condiciones de vida y acceso a servicios sanitarios. La limitación de fichas e historias impidió un abordaje tan amplio como el requerido por TB, enfermedad socialmente determinante.

DESCRIPTORIOS

Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos
Vigilancia de la población
Vigilancia epidemiológica

* Trabalho premiado na Sessão Poster do 2º Simpósio Internacional de Políticas e Práticas em Saúde Coletiva na Perspectiva da Enfermagem – SINPESC, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, 9-11 out. 2011. ** Extraído da dissertação "Tuberculose multirresistente em um Centro de Referência do Estado de São Paulo: perfil e trajetória de pacientes", Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2011. ¹Enfermeira. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. kiteria.ferreira@usp.br ²Enfermeira. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. edilma.rocha@yahoo.com.br ³Obstetriz. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. mdguanilo@hotmail.com ⁴Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. rosalinda@estes.ufu.br ⁵Enfermeira. Livre-Docente. Professora Associada do Departamento de Enfermagem em Saúde Coletiva da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. mrbertol@usp.br

INTRODUÇÃO

O panorama da tuberculose (TB), no âmbito mundial e no Brasil, é crítico diante do crescente problema da Tuberculose Multirresistente (TBMR), por constituir ameaça ao controle da TB, por aumentar a proporção de mortes, por tornar mais dispendioso, longo e difícil o tratamento e por diminuir a expectativa de cura⁽¹⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, o número de casos estimados de TBMR, no mundo, foi de 440.000⁽²⁾. O Brasil, em 2009, notificou 411 casos novos de TBMR⁽³⁾.

Considerando que a TB, assim como a TBMR, relacionam-se com as desigualdades sociais, é importante que as ações de intervenção estejam ancoradas não apenas no perfil clínico-epidemiológico, mas também no perfil socio-demográfico da população, no intuito de tornar as ações pertinentes e efetivas. Com a finalidade de contribuir para o conhecimento a respeito da TBMR e aprimorar as práticas de controle da doença, este artigo traz os resultados de um estudo que teve como objetivo descrever o perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico, de portadores de TBMR, matriculados no Instituto Clemente Ferreira – um Centro de Referência de controle da TB do Estado de São Paulo, no período de agosto de 2002 a dezembro de 2009.

MÉTODO

Trata-se de estudo quantitativo, do tipo descritivo, retrospectivo e seccional. O estudo foi desenvolvido em um Centro de Referência para o Controle da TB do Estado de São Paulo, que também é serviço de referência para o atendimento a sujeitos com TBMR. Os dados utilizados foram obtidos de fichas informatizadas de notificação compulsória do Sistema Nacional de Informação da TBMR e de prontuários de sujeitos, maiores de 18 anos de idade, que tinham notificação de primeiro diagnóstico de TBMR, na instituição, no período de agosto de 2002 a dezembro de 2009.

Adotou-se o conceito de TBMR vigente, no Brasil, até o ano de 2009, no qual consideram-se casos confirmados de TBMR: todo caso de TB com diagnóstico confirmado por cultura e identificação de *Mycobacterium tuberculosis*, e teste de sensibilidade, com resistência à Rifampicina e Isoniazida e a mais um fármaco⁽⁴⁾.

Os dados foram coletados no período de fevereiro a junho de 2010, através de instrumento estruturado, que possibilitava a captura de informações referentes ao perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico dos sujeitos. O instrumento foi anteriormente submetido a pré-teste. Os programas *Microsoft Office Excel 2007* e *Epi Info 2.000* foram utilizados para armazenamento e sistematização dos dados. Todos os dados da planilha do *Excel* foram cuidadosamente conferidos, antes da importação para o *Epi*

Info 2.000, a fim de evitar possíveis falhas na alimentação do banco de informações.

Obteve-se aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, Processo nº 797/2009, e autorização da Administração da Instituição onde o estudo foi desenvolvido.

RESULTADOS

Foram levantadas e analisadas fichas de notificação e prontuários de 188 sujeitos. Quanto ao perfil sociodemográfico, identificou-se que a maioria: era do sexo masculino (64,4%); 93,1% encontravam-se na faixa etária economicamente ativa (18-55 anos), com maior contingente de sujeitos entre 36-40 anos; 34,6% possuíam de quatro a sete anos de escolaridade, registrando-se também sujeitos com doze ou mais anos de estudos (9,6%) e sujeitos com nenhum ano de estudo concluído (1,1%).

Em relação à situação empregatícia, verificou-se que eram importantes os percentuais de desempregados/sem ocupação: 61,6%; destes, 41,5% não dispunham de nenhuma outra fonte de renda individual, como, por exemplo, auxílio do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS).

No que tange ao município de residência dos sujeitos, por ocasião do primeiro diagnóstico da TBMR, a maioria: era procedente do Município de São Paulo (74,2%) e havia sido encaminhada por serviços de saúde desse município (72,6%), sendo as Unidades Básicas de Saúde (UBS) as que encaminharam maior proporção de sujeitos: 40,9%.

Com relação ao perfil clínico-epidemiológico, no que se refere ao ano da primeira notificação da TBMR, na Tabela 1, identifica-se maior percentual de casos nos anos de 2005 e 2009.

Tabela 1 - Distribuição dos sujeitos, segundo ano da primeira notificação da TBMR - São Paulo, 2010

Ano da 1ª notificação da TBMR	Nº	%
2002*	07	3,7
2003	26	13,8
2004	24	12,8
2005	33	17,6
2006	25	13,3
2007	23	12,2
2008	20	10,6
2009	30	16,0
Total	188	100,0

* Dados referentes ao período de agosto a dezembro de 2002.

Desses sujeitos, 98,9% apresentaram história de tratamento para a TB anteriormente à primeira notificação

da TBMR, com dois (37,6%) e três (31,2%) tratamentos, e dois sujeitos tiveram nove e dez tratamentos, respectivamente. Quase a totalidade (98,9%) apresentou TBMR secundária; entretanto, houve apenas registro de 79,2%^(a) de TBMR secundária nas fichas de notificação.

Em relação aos desfechos desses tratamentos anteriores à TBMR, houve abandono nos seguintes esquemas: I (23,0%), IR (21,4%), III (8,7%) e na modalidade *outras* (38,9%). Houve falência nos esquemas: I (45,1%), IR (61,1%), III (88,5%) e *outras* (50,0%).

Com relação às co-morbidades, anteriormente à notificação e/ou no momento da primeira notificação da TBMR, a maioria dos sujeitos (59,0%) apresentava algum tipo de enfermidade associada à TB. Dentre elas, destacam-se: tabagismo (28,2%) e alcoolismo (22,9%).

Na Tabela 2, observa-se que a maioria dos sujeitos apresentou a TBMR na forma pulmonar e lesão bilateral cavitária.

Tabela 2 - Distribuição dos sujeitos, segundo diagnóstico clínico e radiológico da TBMR - São Paulo, 2010

Tipo de Tuberculose	Nº	%
Pulmonar	183	97,3
Pulmonar + pleural	02	1,1
Extrapulmonar	03	1,6
Total	188	100,0
Resultado do exame radiológico do tórax	Nº	%
Unilateral cavitária	35	18,9
Unilateral não cavitária	12	6,5
Bilateral cavitária	132	71,4
Bilateral não cavitária	03	1,6
Normal	03	1,6
Total	185*	100,0

* Os três sujeitos com TBMR extrapulmonar não fizeram o exame radiológico do tórax.

No que tange à modalidade de tratamento da TBMR, 94,7% iniciaram o Tratamento Supervisionado Cooperado^(b), logo após o primeiro diagnóstico, enquanto 85,4% dos sujeitos realizavam o Tratamento Supervisionado (TS), de maneira cooperada, junto à UBS.

Da população estudada, 41 (21,8%) sujeitos não tiveram desfecho do tratamento para TBMR no período do estudo: 83,0% estavam em tratamento e 17,0% foram transferidos a outras instituições. Já dos 147 (78,2%) sujeitos que tiveram desfecho, 66,0% tiveram alta por cura,

^(a) O sub-registro de TBMR secundária ocorreu dado a possíveis falhas na alimentação do Sistema TBMR, onde se encontram as fichas de notificações TBMR informatizadas.

^(b) Dada a peculiaridade de o local de estudo ser um Centro de Referência, o TS é realizado de maneira cooperada com outras instituições de saúde. O Instituto Clemente Ferreira é pioneiro quanto à utilização do TS Cooperado para a TB no Brasil.

17,7% por abandono, 9,5% por óbito e 6,8% por falência. Dos 14 óbitos registrados, 50% foram devido à TB. Nos demais casos, não havia especificação quanto à causa nas fontes de dados.

DISCUSSÃO

Os dados extraídos das fichas de notificação e dos prontuários permitem o reconhecimento do segmento populacional mais atingido com relação à idade, sexo, escolaridade, situação empregatícia e local de residência dos sujeitos. Constatou-se perfil sociodemográfico semelhante a outras investigações, que apontam o predomínio da TB e da TBMR, nos segmentos populacionais que se encontram na faixa etária produtiva, homens, sujeitos menos escolarizados, com precária inserção ou até mesmo não inserção no mercado de trabalho, e que sofrem as decorrências da situação de pobreza^(5,6-7).

A maior proporção de sujeitos procedia do mesmo município de localização do Centro de Referência e das UBS, o que facilitou o encaminhamento, o diagnóstico e o foco da assistência para a TBMR. Evidenciou-se que os sujeitos tiveram a Atenção Básica como porta de entrada para a assistência à saúde, conforme preconizam as políticas de descentralização das ações de controle da TB⁽³⁾.

Os resultados encontrados referentes ao perfil clínico-epidemiológico permitem verificar que, na série histórica estudada, o número de casos novos identificados, por ano, se mantém entre 26 e 30, o que permite a inferência da deficiência nas ações de controle da TB e prevenção da TBMR, pois a maioria não obteve a cura em mais de dois tratamentos anteriormente à TBMR. A falência e o abandono são intrinsecamente relacionados ao insucesso desses tratamentos.

Dentre as causas da falência e do abandono da terapêutica para a TB, os estudos apontam: prescrição inadequada, etilismo, problemas socioeconômicos e reações adversas às drogas⁽⁸⁻⁹⁾. Assim, irregularidades no tratamento e falhas na adesão constituem elementos chave que contribuem para o desenvolvimento da TBMR^(3,7).

Irregularidades no uso da medicação nos tratamentos anteriores à TBMR foram identificadas no presente estudo. A adesão ao tratamento é essencial para o controle da TB, principalmente no tocante à multirresistência⁽⁷⁾.

Os altos percentuais de falência e abandono identificados no estudo apontam para a necessidade de aprofundar suas causas. Além disso, revelam a necessidade de cuidar do sujeito sob tratamento, para não chegar à situação limite que é a TBMR e/ou para que a detecção de casos de TBMR ocorra precocemente, evitando sofrimento para os enfermos, diminuindo a cadeia epidemiológica de transmissão e reduzindo gastos desnecessários.

Com a finalidade de diminuir a falência da terapia e, conseqüentemente, aumentar as taxas de cura, o Progra-

ma Nacional de Controle da TB passou a determinar, a partir de 2009, a detecção precoce da TBMR, por meio da realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos para todos os casos de retratamento de TB⁽³⁾.

O tabagismo e alcoolismo, co-morbididades identificadas na população em estudo, são apontados como elementos associados à ocorrência da TBMR⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Nesse sentido, uma vez que também exprimem importante determinação social, mais uma vez ressalta-se a necessidade de que o momento com o sujeito doente, no serviço de saúde, seja uma oportunidade de diálogo qualificado para a apreensão dessas necessidades.

Dados clínicos, como o tipo da TB e da lesão, são informações importantes e constantes nas fontes consultadas. Essas informações são relevantes para o perfil clínico, pois possibilitam aos profissionais de saúde ficar mais atentos nos portadores de grandes cavidades pulmonares e/ou lesão bilateral na radiografia torácica, pois a resistência é um fenômeno fundamentalmente ligado às grandes populações bacterianas, uma vez que, quanto maior a lesão, maior quantidade de bacilos e maior probabilidade de se tornarem resistentes, antes mesmo do início do tratamento (resistência natural-mutação gênica)⁽⁶⁾.

O presente estudo possibilitou verificar que informações sobre a irregularidade no tratamento são registradas na ficha de notificação e no prontuário. No entanto, outros elementos fundamentalmente importantes e que se referem aos disparadores da determinação da TB e aos Determinantes Sociais de Saúde (DSS) não são registrados nesses instrumentos, ainda que alguns (muito poucos, verdadeiramente) profissionais de saúde descrevam alguns aspectos a eles relacionados. O conhecimento desses elementos possibilita o entendimento das vulnerabilidades dos sujeitos e de suas necessidades e permite que os profissionais de saúde atuem de forma integral. Vale apontar que a adesão ao tratamento não se limita a um ato de volição estritamente individual,

(...) desconectado da realidade do sujeito doente, mas depende de uma série de intermediações que envolvem o indivíduo, a organização dos processos de trabalho em saúde e a acessibilidade em sentido amplo, que diz respeito aos processos que levam (ou não) ao desenvolvimento da vida com dignidade⁽⁵⁾.

De fato, a adesão transcende os limites relativos às atitudes ou comportamentos dos sujeitos e estende-se para a compreensão de sua inserção social^(5,7). Estudos destacam a importância de considerar questões sociais para a garantia da adesão ao tratamento, pois estas indubitavelmente interferem na continuidade daquele. Ressalta-se que, nessa esfera, conhecer como se processa o apoio para o tratamento, seja a partir da família, seja de outras possibilidades, como, por exemplo, a partir de redes sociais, além de conhecer outros aspectos, como a

disponibilidade de alimento, a liberação do trabalho para realização do TS, o estigma, o acesso a informações sobre a doença e os serviços de saúde são essenciais^(7,12).

Vale destacar que o TS é uma estratégia reconhecida por sua importância para fortalecer a adesão ao tratamento junto aos sujeitos que apresentam TB e TBMR⁽⁹⁾. Neste estudo, a maioria dos portadores de TBMR encontrava-se em TS. Contudo, dentre aqueles que concluíram o tratamento, apenas 51,6% tiveram alta por cura, o que revela certas limitações que não se revelam objetivamente, quando são extraídos dados a partir de fontes, como as utilizadas no presente estudo.

Voltando à questão relativa aos DSS, segundo a OMS, são as condições sociais de vida e trabalho que se relacionam com a situação de saúde⁽¹³⁾. Dada a sua importância, há um movimento global em curso atualmente, e que foi desencadeado pela OMS, em 2005, com o objetivo de promover, em âmbito internacional, tomada de consciência sobre a importância dos determinantes sociais na situação de saúde de indivíduos e da população⁽¹³⁾. Conceber a TBMR como enfermidade de cunho eminentemente social significa que está, também, diretamente associada às formas de vida e trabalho dos acometidos.

Os DSS são importantes para o direcionamento das ações de controle e prevenção da doença que permitam melhorar o percentual de cura, de abandono e de óbitos em decorrência da TBMR, destacando-se que os percentuais da instituição estudada estão aquém dos aceitáveis.

CONCLUSÃO

Os dados levantados permitiram a identificação do perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico dos sujeitos, porém de forma limitada. É necessário que informações referentes aos DSS sejam registradas para melhor entendimento sobre o perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico e que subsidiem estudos que elucidem a relação das condições de vida e trabalho com a TBMR, de forma a aprimorar e expandir as políticas públicas, desafiando os serviços de vigilância em saúde a reverem as práticas instituídas, ampliando e diversificando técnicas de informações e de intervenções sobre os determinantes da saúde-doença.

Os DSS apresentam-se como aspectos potenciais para melhorar as ações de prevenção e controle da TB e TBMR. Assim, propõe-se que os profissionais de saúde sejam estimulados a capturá-los e registrá-los, com a finalidade de aprofundar o conhecimento sobre o perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico dos sujeitos portadores de TBMR e de captar as necessidades de saúde desses, na perspectiva da determinação social.

REFERÊNCIAS

1. Araújo Filho JA, Vasconcelos Júnior AC, Sousa EM, Silveira C, Sousa PTP, Severo KA, et al. Multidrug-resistant tuberculosis: case reports study in a central state of Brazil. *Braz J Infect*. 2008;12(1):94-8.
2. World Health Organization (WHO). Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR TB): global report on surveillance and response. WHO Report 2010. Geneva; 2010.
3. Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília; 2010 [citado 2010 nov. 9]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo
4. Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica [Internet]. Rio de Janeiro; 2007 [citado 2009 jul. 3]. Disponível em: http://www4.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_670024370.pdf
5. Bertolozzi MR. Adesão ao tratamento da tuberculose na perspectiva da estratégia do tratamento diretamente observado ("DOTS") no município de São Paulo-SP [tese livre-docência]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2005.
6. Coelho AGV. Perfil da tuberculose multidroga resistente no município de Santos, 2000-2004 [dissertação]. São Paulo: Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; 2007.
7. Queiroz EM, Bertolozzi MR. Tuberculosis: supervised treatment in North, West and East Health Departments of São Paulo. *Rev Esc Enfer USP*. 2010; 44(2):449-45.
8. Albuquerque MFM, Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. *Rev. Panam Salud Publica*. 2001;9(6):368-74.
9. Sá LD, Souza KMJ, Nunes MG, Palha PF, Nogueira JA, Villa TCS. Tratamento da tuberculose em unidades de saúde da família: histórias de abandono. *Texto Contexto Enferm*. 2007;16(4):712-18.
10. Melo FAF, Afuine JB, Ide-Neto J, Almeida EA, Spada DTA, Antelmo ANL, et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em Serviço de Referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(1):27-34.
11. Suarez GI, Rodrigues BA, Vidal PJL, Garcia VMA, Jaras HMJ, Lopes O, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(4):325-30.
12. Ferreira KR. Tuberculose multirresistente em um Centro de Referência do Estado de São Paulo: perfil e trajetória de pacientes [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.
13. Buss PM, Pellegrini Filho A. A saúde e seus determinantes sociais. *Rev Saúde Coletiva*. 2007;17(1):77-93.

Agradecimento

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2009/04766-2, pelo apoio financeiro.