

**UNIVERSIDADE PAULISTA  
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

**CLÉSSIA BEZERRA ALVES MORATO**

**VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

**RECIFE  
2012**

**CLÉSSIA BEZERRA ALVES MORATO**

**VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

Monografia apresentada à Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do curso de Pós-Graduação *LATO SENSU* em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientador: M Sc. Gustavo Santiago Dimech

**RECIFE  
2012**

**CLÉSSIA BEZERRA ALVES MORATO**

**VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e Hemoterapia.

Recife, 11 de Janeiro de 2012

**EXAMINADOR:**

Nome: \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

**PARECER FINAL:**

---

---

---

---

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por nunca me desamparar, a meus pais que estão sempre presente e não há palavras que possam descrever o amor e a gratidão que tenho a eles que tantas oportunidades me proporcionaram e com quem quero celebrar e compartilhar a alegria do encerramento de mais uma etapa.

*“Ninguém pode jamais aperfeiçoar -se  
se não tiver o mundo como mestre. A  
experiência se adquire na prática”.*

*William Shakespeare*

## RESUMO

O HTLV pertence à família *Retroviridae*, a infecção por esse retrovírus ocorre em todo o mundo, sua distribuição varia de acordo com a localização geográfica, fatores étnicos, raciais e alguns grupos populacionais; Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas no mundo, o HTLV I/II é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA), da paraparesia espástica tropical ou mielopatia (PET/MAH), entre outras condições clínicas. O diagnóstico dessa infecção baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos, na rotina emprega-se como teste para triagem o ELISA, e como teste confirmatório, os imunoensaíes *Western blot* ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). As medidas para prevenir a disseminação do HTLV devem priorizar a orientação de pacientes soropositivos, os portadores desse vírus devem ser orientados a não doar sangue, sêmen ou órgãos, não compartilhar seringas ou agulhas, não amamentar e usar preservativos nas relações sexuais.

**Palavras-chave:** Linfotrópicos, Paraparesia, Mielopatia, HTLV, células T.

## ABSTRACT

HTLV belongs to the family Retroviridae, this retrovirus infection occurs worldwide, its distribution varies according to geographical location, ethnicity, race and some population groups, estimated that 15 to 20 million people are infected world, HTLV I/II is the etiologic agent of leukemia/ lymphoma adult T cells (LLTA), tropical spastic paraparesis or myelopathy (HAM/ TSP) and other clinical conditions. The diagnosis of this infection is based on serologic detection of specific antibodies, the routine is employed as a screening test for the ELISA, and as a confirmatory test, the Westernlot immunoassay, or polymerase chain reaction (PCR). Measures to prevent the spread of HTLV should prioritize the guidance of seropositive patients, those who have the virus should be advised not to donate blood, semen or organs, not sharingsyringes or needles, not breastfeeding and use condoms during sexual intercourse.

**Keywords:**lymphotropicirus,Paraparesis, myelopathy, HTLV,T cells.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Representação esquemática da estrutura e composição da partícula de HTLV	14
<b>Figura 2:</b>	Representação esquemática da distribuição dos genes de HTLV	15
<b>Figura 3:</b>	Representação esquemática do ciclo viral do HTLV	16
<b>Figura 4:</b>	Principais áreas endêmicas para HTLV no mundo	21
<b>Figura 5</b>	Prevalência das taxas de triagem para HTLV-I/II (/ 1.000 doações) através do método ELISA em doadores de sangue da Capital de 26 Estados e Distrito Federal do Brasil	22
<b>Figura 6:</b>	Linfócito polilobulado ( <i>flower cell</i> ) típico da LLTA.	26
<b>Figura 7:</b>	Fluxograma dos testes diagnósticos para HTLV I/II	30



## LISTA DE ABREVIATURAS

**HTLV** – Vírus Linfotrópicos de células T humanos

**PET/MAH** – Paraparesia Espástica Tropical/ Mielopatia Associada ao HTLV

**PCR** – Reação em Cadeia da Polimerase

**RNA/m** – RNA mensageiro

**UDIs** – Usuários de Drogas Intravenosas

**HLA** – Antígenos Leucocitários Humanos

**DNA** – Ácido Desoxirribonucléico

**ELISA** - Enzyme-LinkedImmunoabsorbentAssay

**LTR** - *Long Terminal Repeat*(terminal de longa repetição nucleotídica)

**DHL** – Desidrogenase láctica

**LLTA** – Leucemia Linfocítica de células T

**IL** - Interleucinas

**kd** - Kilodaltons

**gp** – Glicoproteína

**p** – Proteína

**INF- $\gamma$**  – Interferon gama

**TNF- $\alpha$**  - Fator de necrose tumoral alfa

**IL** – Interleucina

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>08</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>09</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>1 A INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS.....</b>	<b>13</b>
<b>2 VIAS DE TRANSMISSÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>3 EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
<b>4 PATOGENESE.....</b>	<b>24</b>
<b>5 PATOLOGIAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR HTLV.....</b>	<b>25</b>
5.1 LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO (LLTA).....	25
5.2 PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL/MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV- I (PET/MAH) .....	26
5.3 OUTRAS DESORDENS.....	27
5.4 HTLV-II.....	28
<b>7 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## INTRODUÇÃO

Os Vírus Linfotrópicos de células T humanas (HTLV) são retrovírus que pertencem à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretrovirinae* ao gênero *Deltaretrovirus*, tem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima a extremidade 3' conhecida como região X, que contém os genes reguladores *tax* e *rex*. O HTLV I/II diferenciam-se principalmente na região *pX*, sendo, no entanto homólogos em cerca de 60%.

O HTLV I/II tem tropismo para linfócitos T, porém o HTLV-I infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-II tem tropismo para linfócitos T CD8+, apresentando efeito hematológico diferente do HTLV-I (BORDUCCHI et al, 1999; SANTOS E LIMA, 2005; ROMANOS et al, 2008; ZAGO et al 2005).

Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-I no mundo, no entanto, a prevalência varia de acordo com a região geográfica, os padrões sócio-comportamentais e étnicos das populações. Esta infecção caracteriza-se, também, por ser mais freqüente em mulheres e aumentar com a idade. As principais áreas endêmicas da infecção compreendem África, América do Sul e Central, Caribe, Japão, Melanésia e Oriente Médio. Na América do Sul e Central se destacam Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Honduras, Panamá, Peru e Venezuela (PROIETTI et al., 2005).

Quanto à origem geográfica algumas pesquisas sugerem que o HTLV-I tenha se originado na África, por transmissão interespecíes, a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao novo mundo (Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos no século 16 (SONG et al., 1995; YANAGIHARA et al., 1990).

No Brasil, o HTLV-I foi primeiramente descrito em 1986, por *Kitagawa et al*, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13%, sendo a maioria de Okinawa, sul do Japão .

O HTLV-I é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) e da paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH). Está associado também a outras condições clínicas, como artropatias, poliomiiosites, uveítes, dermatite infecciosa, entre outras (NOBRE et al, 2005). As

diversas manifestações clínicas variam de acordo com o tipo e magnitude da resposta imunológica do hospedeiro para os antígenos do HTLV. O diagnóstico rotineiro da infecção causada pelo HTLV –I baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos das diferentes porções do vírus (*core* e envelope). Uma vez que os métodos sorológicos para determinação desse vírus apresentam reações falso-positivas, o imunodiagnóstico dessa retrovirose depende de confirmação da soro-reatividade, através de *Western blot* ou da reação em cadeia da polimerase (PCR) (POIESZ et al, 2000).

Assim este estudo tem por objetivo abordar a infecção pelo vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV), assim como descrever a epidemiologia dos tipos de HTLV no Brasil e no mundo, assim como o tipo de infecção mais frequente.

## 1 A INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

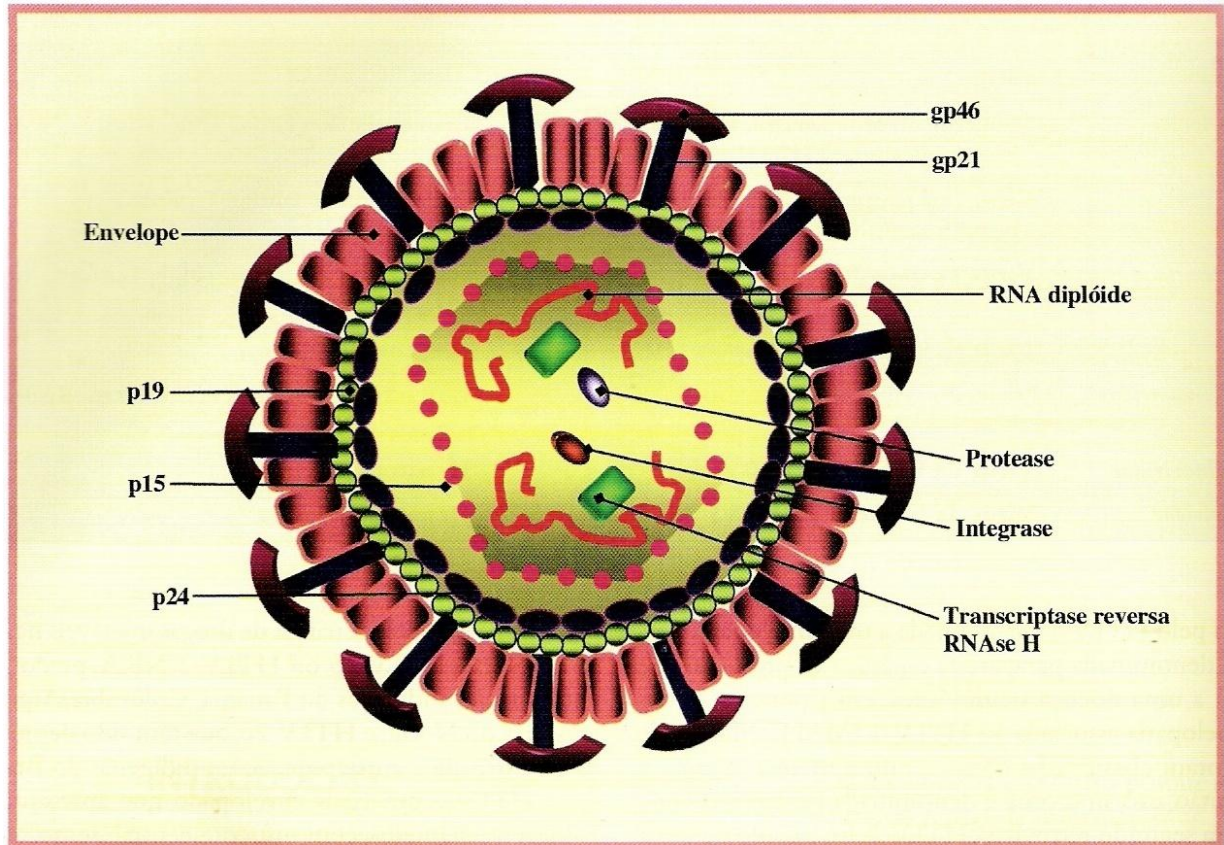
O HTLV foi primeiramente descrito por Poiesz et al. (1980), a partir de um paciente com linfoma cutâneo de células T. Esse vírus tem sido relacionado principalmente a duas patologias: a leucemia / linfoma de células T de adultos (LLTA) e a mielopatia associada ao HTLV (MAH); esta, também conhecida como paraparesia espástica tropical (PET) (REPORT, 1989).

No Brasil o HTLV-I foi primeiramente descrito, por Kitagawa et al., em 1986, em uma população de imigrantes japoneses na cidade de Campo Grande (MS), porém outros estudos só iniciaram em 1993 quando o ministério da Saúde tornou obrigatória a triagem desse vírus em bancos de sangue, através da Portaria nº 1376 do Ministério da Saúde.

Dados mais atuais sugerem que a introdução do HTLV-I, especificamente o subtipo Ia, ocorreu devido à imigração africana no período pós-colombiano. (ALCÂNTARA, 2002) Quanto ao HTLV-II, a prevalência é maior entre alguns povos nativos das Américas e entre usuários de drogas endovenosas, sendo predominante o subtipo IIa.

O HTLV pertence à família *Retroviridae* tem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores *tax* (transativador) e *rex* (regulador derivado da região X) (ZAGO et al, 2005), estes genes são essenciais para o processo de replicação viral.

O HTLV-I e o vírus linfotrópico de células humanas tipo II (HTLV-II) diferenciam-se principalmente pelo gene *pX*, sendo, no entanto, homólogos em cerca de 60%. O HTLV I e II tem propriedades biológicas similares e tropismo para linfócitos T, porém o HTLV-I infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-II tem tropismo para linfócitos T CD8+, com efeito hematológico diferente do HTLV-I (SANTOS E LIMA, 2005).

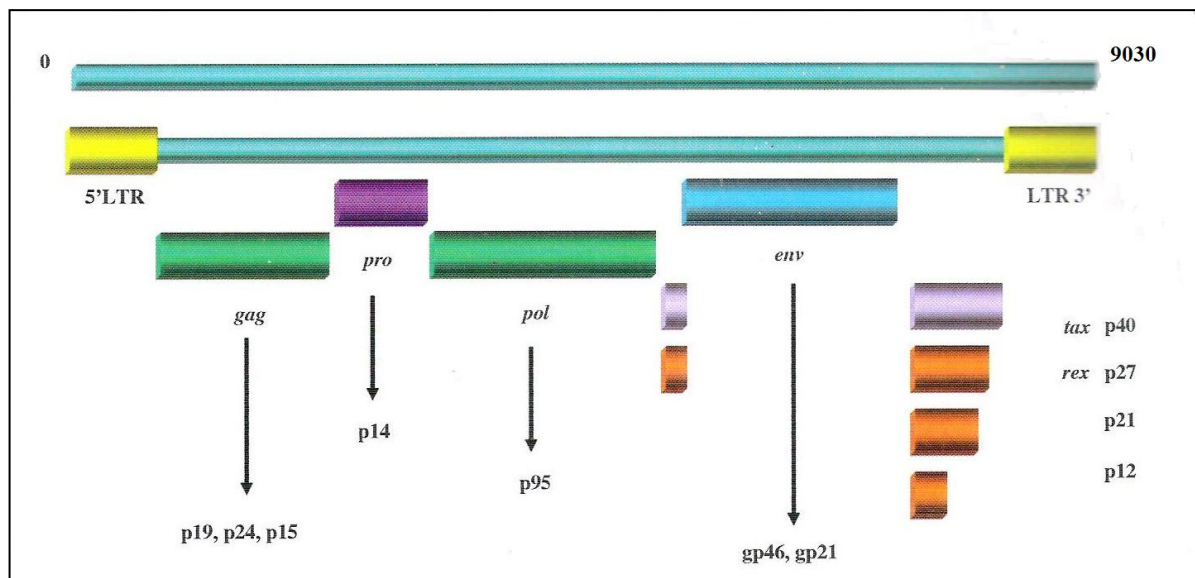


**Figura 1** – Representação esquemática da estrutura e composição da partícula de HTLV.  
Fonte: adaptada de ROMANOS et al., 2008

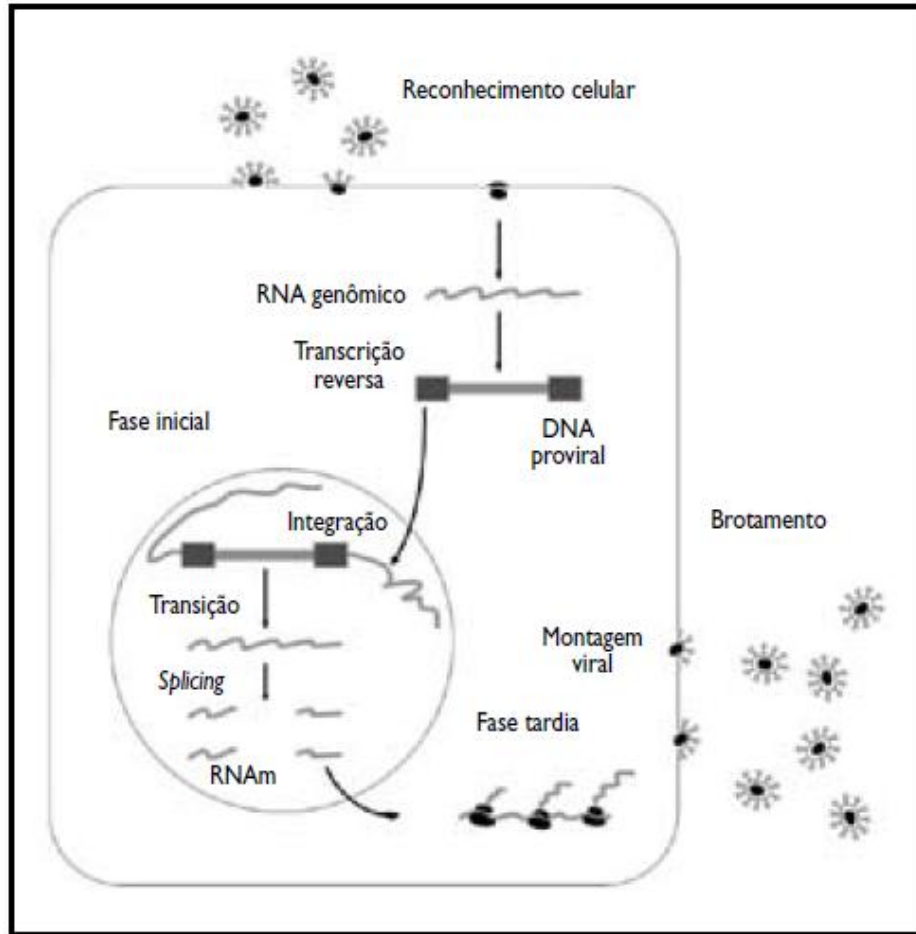
As proteínas estruturais do core viral são as do nucleocapsídeo (p15), docapsídeo (p24) e da matriz (p19), enquanto que no envelope se encontram as glicoproteínas transmembrana (gp21) e aquelas de superfície (gp46). Esta última apresenta uma diferença no padrão de bandas à eletroforese, que permite distinguir os tipos 1 e 2 de HTLV (Figura 1).

O genoma do HTLV possui as regiões GAG, POL, ENV e LTR. O gene *gag* dos retrovírus é responsável pela síntese das proteínas estruturais do capsídeo viral. O seu produto inicial, logo após a tradução, é uma poliproteína precursora que é posteriormente clivada em fragmentos finais menores, a saber: p19, p24 e p15. Ainda relacionada à região GAG está a síntese da enzima protease, cujo gene codificador estende-se da porção 3' da região GAG até a porção 5' da POL. A protease sofre autoclivagem autocatalizada, gerando a molécula ativa responsável pelo processamento dos produtos dos genes *gag* e *gag-pol*. A porção 5' do gene *pol*, por sua vez, é conhecida por codificar a enzima transcriptase reversa. O produto de tradução da região codificadora do gene *env* representa uma glicoproteína com peso molecular entre 61 e 69 kd, sendo posteriormente clivada em seus produtos finais

gp46 e gp21. E, finalmente, as duas regiões de terminais de longa repetição nucleotídica (*long terminal repeat*, LTR), localizadas nas extremidades do DNA viral, e contêm regiões promotoras virais, bem como outros elementos regulatórios. Por outro lado, a presença de uma região no genoma do HTLV o distingue dos demais retrovírus. Denominada região pX, quando ainda não se conhecia a sua função, essa área do genoma codifica duas proteínas com funções reguladoras de expressão. Uma a proteína indutora da tradução (*translator*, Tax), cujo subproduto, p40Tax, é responsável por ativar a transcrição do gene U3 na região de LTR, dando início ao processo de transcrição dos provírus. Outra, a proteína reguladora de expressão (*regulator of expression*, rex), que atua em uma espécie de retro-alimentação negativa, de forma que, sendo sintetizada nas mesmas taxas que os demais produtos da replicação viral, quando atinge níveis de concentração mais elevados passa a inibir a transcrição de novas fitas de RNA mensageiro (RNAm) (Figura 2). (ROMANOS et al, 2008)



**Figura 2** – Representação esquemática da distribuição dos genes de HTLV.  
Fonte: adaptada de ROMANOS et al., 2008



**Figura 3** – Representação esquemática do ciclo viral do HTLV  
 Fonte: SANTOS e LIMA, 2005



## 2VIAS DE TRANSMISSÃO

Em relação à transmissão para que essa seja eficiente é necessário que haja contato entre a célula infectada e a célula T alvo. A principal via de transmissão do HTLV-I é da mãe para o filho, pela ingestão de linfócitos infectados presentes no leite materno. Em áreas não-endêmicas a principal via de transmissão do HTLV I-II é a exposição a células sanguíneas infectadas, seja por transfusão sanguínea ou compartilhamento de seringas com indivíduos infectados entre usuários de drogas injetáveis (UDIs). Acredita-se que a transmissão sexual seja menos eficiente, mas ainda assim é considerada uma importante via de transmissão, principalmente do homem para seus parceiros, apesar de a transmissão ser bidirecional. (ROMANOS et al, 2008; BORDUCCHI et al., 2008; SANTOS e LIMA, 2005)

A exposição à HTLV-I via produtos sanguíneos pode favorecer o desenvolvimento da PET/MAH, enquanto a exposição em mucosas pode estar ligada ao desenvolvimento da LLTA.

Diversos estudos vinculam a transmissão vertical ao aleitamento materno, seja pela identificação de células infectadas pelo HTLV-1 em grandes quantidades no leite das mães portadoras, seja pelas taxas de soropositividade dos seus bebês para o mesmo vírus, que variam de 15,4% a 25%. Por outro lado, índices menos elevados, de 3,3% a 12,8%, têm sido descritos em crianças amamentadas por mamadeira, evidenciando que outras vias que não o aleitamento podem estar envolvidas, tais como a transplacentária ou por ocasião do parto natural (HINO et al., 1996; BITTENCOURT, 1998).

Durante o intercuro sexual, a transmissão é cerca de quatro vezes mais eficiente do homem para a mulher do que o inverso, fato possivelmente associado à maior quantidade de linfócitos infectados e viáveis liberada durante a ejaculação masculina. Lesões ulcerativas presentes nas genitálias representam solução de continuidade, aumentando os riscos de transmissão por esta via. Aspectos referentes ao comportamento sexual já foram apontados como fatores determinantes do grau de exposição (VERONESI et al., 2002).

As taxas de soroconversão entre hemotransfundidos têm variado de 40% a 60%, apontando-se a transfusão sanguínea como a mais eficiente via de transmissão, o que mostra a importância da triagem dos doadores de sangue, seja

em áreas de baixa endemicidade, seja naquelas altamente endêmicas (SANTOS; LIMA, et al., 2005).

As principais vias de transmissão para o HTLV-1 são: contato sexual, transmissão vertical e história de transfusão sanguínea. Para o HTLV-2, preocupamais o contato sexual com UDIs, história de uso dessas drogas, bem como da transfusão sanguínea.

### 3 EPIDEMIOLOGIA

Algumas pesquisas sugerem que o HTLV-I tenha se originado na África, por transmissão interespecíes, a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao novo mundo (Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos no século 16 (SONG et al., 1995; YANAGIHARA et al., 1990).

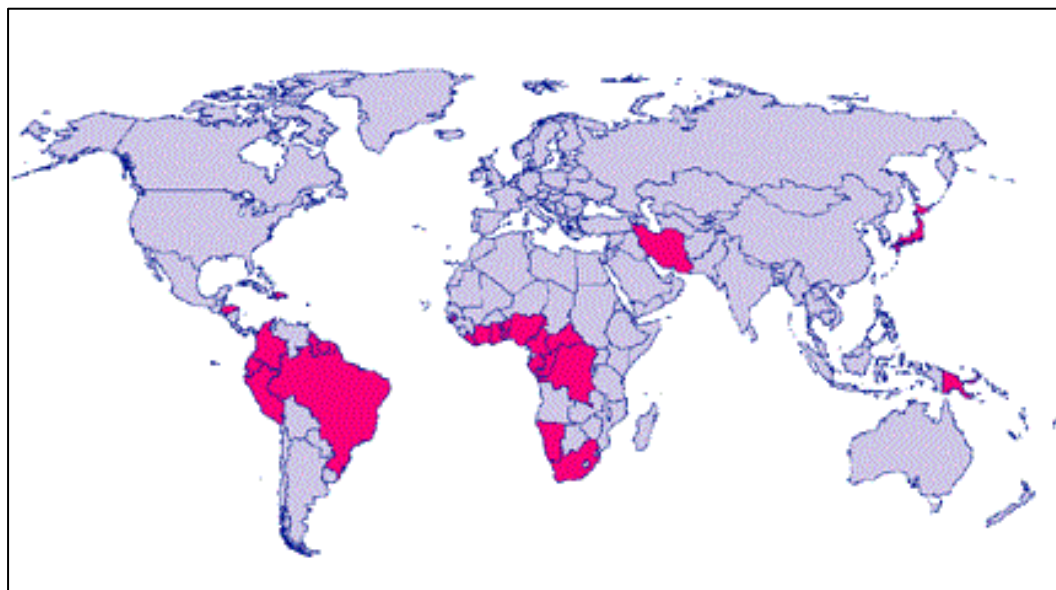
Existe controvérsia com relação à origem dos vírus, vários estudos têm sido feitos tentando explicar sua origem através do estudo da heterogeneidade molecular entre os isolados virais de várias regiões. Retrovírus relacionados ao HTLV foram isolados de diversos primatas, na África e Ásia, sugerindo a possibilidade de transmissão enzoótica ao homem. Aparentemente, o HTLV veio para a América através de migrações vindas da Ásia há cerca de 12.000 anos (GABBAI et al., 1998; GOTUZZO et al., 2000). Foram identificados no Caribe agrupamentos compatíveis com origem africana, através do tráfico de escravos, no Japão, os estudos sugerem que o vírus foi introduzido através de sucessivas migrações humanas em épocas remotas (2.300 a 10.000 anos atrás). (BORDUCCHI, et al., 1999).

Globalmente estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-I, no mundo a distribuição varia de acordo com a localização geográfica, fatores étnicos e raciais ou em grupos populacionais mais expostos aos fatores de risco. (ALCÂNTARA, 2002, PROIETTE et al, 2005). O Japão, Caribe, Américas do Sul e Central, África Equatorial, Oriente Médio e Melanésia (Figura 4), são as principais áreas endêmicas, todavia, a prevalência nessas áreas não é uniforme. (CORTES et al., 1989; GABBAI et al., 1998; PROIETTI et al., 1994, KROON E PROIETTI, 2006; VERONESI 2002).

Na Ásia, o Japão foi a primeira região a ser identificada como endêmica para o HTLV, com taxas de prevalência que variam de 0 a 37%, sendo as áreas que se localizam no sudoeste do país as que apresentam maiores índices. Na Oceania, em Papua Nova Guiné foi encontrada a prevalência de 14% em um grupo recentemente contactado, Hagahai,. Na África, há franca predominância do HTLV-I no continente africano, mas o HTLV- II foi encontrado entre pigmeus, em Camarões, as prevalências foram mais elevadas em homens (4,6%) e mulheres (12,4%) com mais de 50 anos, na Guiné Bissau. Na Europa, a infecção pelo vírus linfotrópico parece ser rara nessa região e, quando ocorre, é restrita a grupos específicos, como

imigrantes de áreas endêmicas ou pessoas com comportamento de risco para retrovírus. As taxas mais altas foram encontradas em doadores de sangue de origem Afro-caribenha (0,11%), seguidos de pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (0,6%) para o HTLV-I. Na América do Norte, pesquisas realizadas nos EUA, onde a triagem para HTLV I/II no sangue doado foi iniciada em 1988, ainda não apontam soroprevalência para a população geral. No México foi encontrada a prevalência de 0,23% para o tipo II do HTLV entre índios Mayas. Estudo realizado entre grupos de risco na cidade do México não encontrou anticorpos para HTLV- I/II. Na América Central, a região do Caribe é conhecida como endêmica para o HTLV-I desde 1982 a prevalência média na região é estimada em torno de 5%. Na Jamaica as maiores taxas de prevalência foram encontradas em homossexuais masculinos (4,8%), pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (5,7%), pessoas que trabalhavam em atividades relacionadas com alimentos (6,1%). Já em Ameríndios da Costa Rica a prevalência encontrada foi de 8%. Na América do Sul, a infecção pelo HTLV-I tem sido relatada em todos os países Sul-americanos, com diferentes taxas de prevalências. Na Bolívia, alguns estudos enfocando a população de descendentes Japoneses proveniente de áreas de alta endemicidade, encontraram prevalência de 11 a 21%. Pesquisas de prevalência entre doadores de sangue da Argentina apontam taxas de 0,04 a 0,1%. No Brasil os estudos se iniciaram em 1986, trabalhos realizados em população de risco para essa virose tem demonstrado a presença do HTLV-I com prevalências que variam de acordo com o grupo pesquisado e a região geográfica, estudos realizados entre doadores de sangue mostram taxas diferentes, sendo a prevalência mais elevada observada na Bahia. (CATALAN- SOARES et al, 2001; SANTOS e LIMA, 2005).

O HTLV-2, por outro lado, possui características epidemiológicas bem mais particulares, pelo fato de que, conquanto apresente menor prevalência na população geral, quando comparado ao HTLV-1, mostra-se altamente endêmico em grupos específicos de UDIs norte-americanos e nos países europeus tais como Itália, França, Espanha, Noruega e Reino Unido (SWITZER et al., 1995). Também entre populações indígenas ao longo das Américas, com ocorrência em países como Estados Unidos, Canadá, México, Panamá, Venezuela, Brasil, Colômbia, Paraguai e Argentina (ISHAK et al., 2003) .



**Figura 4** - Principais áreas endêmicas para HTLV no mundo.  
Fonte: PROIETTE et al, 2005.

No Brasil, o HTLV-I foi primeiramente descrito em 1986, por *Kitagawa et al.*, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13%, sendo a maioria dos indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão.

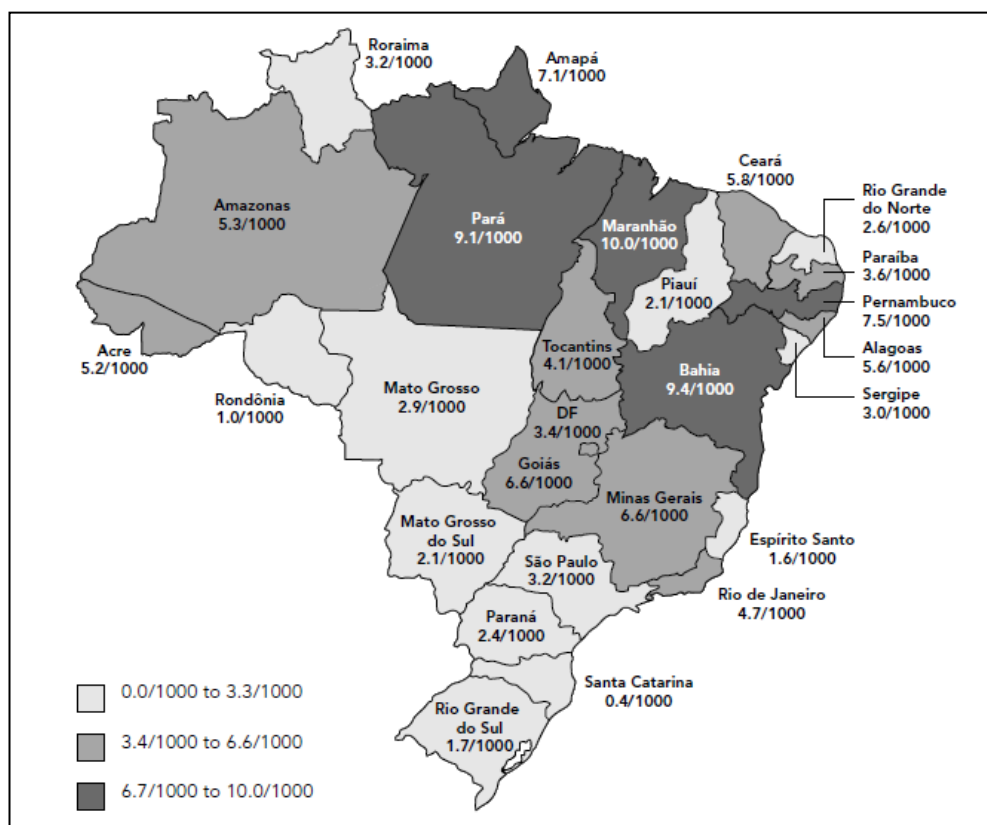
Vários estudos foram realizados mostrando prevalência de 0,8% entre imigrantes japoneses vindos de Okinawa, 0,4% entre doadores de sangue do Rio de Janeiro e de 0,2% entre doadores de sangue de São Paulo. Prevalências mais altas, de 17,5% e 13,7% foram demonstradas em inquéritos epidemiológicos realizados, respectivamente em 13 populações indígenas de Mato Grosso, Amazonas e Pará e na população presidiária feminina em São Paulo 13,7%. Contudo, a maior prevalência no Brasil foi observada em usuários de drogas endovenosas, no município de Salvador (25,3%). (YDY et al, 2009)

Alguns trabalhos realizados também no Brasil em doadores de sangue mostraram prevalência 0,04% em Florianópolis (SC), 0,07% em Rio Branco (AC), 0,32% em Minas Gerais, 1,61% no Pará, 0,82% em Pernambuco, 1,35% em Salvador, 0,43% no Rio de Janeiro, 0,47% em São Paulo, 0,84% no Ceará, 33% em Manaus e 0,07% em Maringá (PR). (CATALAN- SOARES et al., 2005; COLIN et al., 2003; LIMA et al., 2010; VEIT et al., 2006; BORDUCCHI, et al., 1999)

Na região Nordeste do Brasil, alguns trabalhos foram realizados demonstrando prevalências de 0,33% em Recife (PE) e 0,66% no estado do Ceará (SANTOS; LIMA, 2005; SOUZA et al., 2003). Além disso, Salvador (BA) e São Luiz (MA) são as cidades que apresentam maiores prevalências em doadores de sangue

em território nacional (CATALAN-SOARES et al., 2005; GALVÃO-CASTRO et al., 2009).

O HTLV-II está também presente no Brasil, sendo significativa a sua prevalência entre populações indígenas brasileiras, estimativas baseadas nas prevalências conhecidas apontam para aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-I, o que torna o Brasil o país com o maior número absoluto de casos. (PROIETTI et al., 1994; GOTUZZO et al., 2000; PROIETTI, 2000).



**Figura 5** - Prevalência das taxas de triagem para HTLV-I/II (/ 1.000 doações) através do método ELISA em doadores de sangue de 26 Estados e Distrito Federal do Brasil.

Fonte: CATALAN-SOARES et al, 2005

Análise global dos casos demonstrou que as características clínicas de LLC<sub>2</sub>TA no Brasil são semelhantes aos casos descritos no Japão e Caribe, com distribuição igual quanto ao sexo (homem/mulher 1:1), bem como, quanto à frequência dos subtipos da doença ao diagnóstico. Predominaram as formas agudas da doença (60%), seguidas de linfoma (22%), crônico (10%) e “*smoldering*” (8%) na análise dos casos registrados. Os aspectos clínicos laboratoriais mais importantes se caracterizaram por linfadenopatia (83%), hepatomegalia (60%), lesões de pele

(55%) e hipercalcemia (56%). Alguns casos apresentaram formas atípicas da doença com lesões tumorais isoladas ou perfil imunofenotípico caracterizado por CD4-/ CD8- ou CD4-/CD8+. Estudo comparativo entre LLcTA no Japão e Jamaica (região caribenha) demonstrou que a forma mais comum da doença na Jamaica é a linfomatosa (65%), enquanto no Japão predominam as formas leucêmicas (aguda e crônica). No Brasil não demonstrou diferenças apesar das influências raciais regionais, como descendentes africanos na Bahia e imigração japonesa em São Paulo. (POMBO DE OLIVEIRA et al, 2002)

#### 4 PATOGÊNESE

Existem basicamente dois tipos de HTLV, o HTLV-I e o HTLV-II que apesar de aparentemente semelhantes, esses dois vírus comportam-se de modo diferente no organismo, isto é, apenas o HTLV-I é sabidamente imputado como principal causador de doenças graves no hospedeiro infectado (COLINN et al., 2006).

O HTLV-I é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) e da paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH), porém está associado também a outras condições clínicas, como artropatias, poliomyosites, uveítes, dermatite infecciosa, entre outras (NOBRE et al, 2005; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005). As diversas manifestações clínicas variam de acordo com o tipo e magnitude da resposta imunológica do hospedeiro para os antígenos do HTLV (POIESZ et al, 2000).

Fortes evidências sugerem que o tecido nervoso seja lesado de forma indireta pelo HTLV-I através de linfócitos infectados que apresentam maior capacidade de migração para o interior do sistema nervoso central, liberariam citocinas e outros fatores neurotóxicos que seriam lesivos às células do parênquima (teoria do dano circunstante). Sabe-se que pacientes com doença neurológica exibem uma carga próviral maior do que os portadores assintomáticos e pacientes com LLTA. A carga próviral parece ser determinada por alelos contidos no sistema HLA. Deste modo, determinantes genéticos estariam associados à transição assintomático para doente. (CARNEIRO-PROIETTI, 2002)

Um levantamento soroepidemiológico transversal com abrangência de cinco anos (1996 a 2001), realizado em Belém, Pará, descreveu a presença de anticorpos para HTLV-1/2 em 7,9% (15/190) dos pacientes com quadro de doença neurológica crônica e progressiva. Dentre os portadores do vírus, 80% apresentaram manifestações clínicas, dentre as quais, dificuldade na deambulação, espasticidade e “fraqueza” nos membros inferiores. Com base em seus resultados, os autores sugerem uma possível associação do HTLV-1 e do HTLV-2 à gênese das mielopatias crônicas na referida cidade, e encorajam o monitoramento dos tipos e subtipos circulantes através de técnicas de biologia molecular (MACEDO et al., 2004).



## 5 PATOLOGIAS ASSOCIADAS A INFECÇÃO POR HTLV

### 5.1 LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO (LLTA)

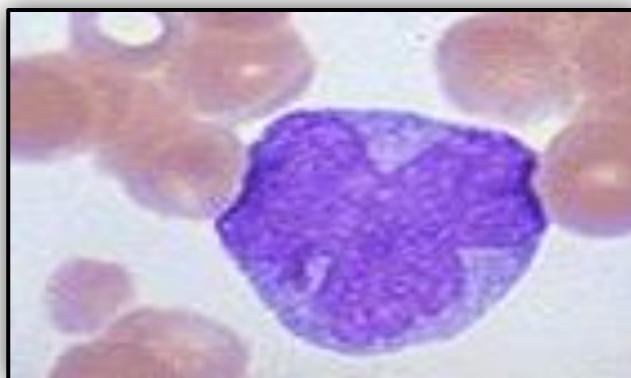
A leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) é uma neoplasia de linfócitos T maduros relacionada à infecção pelo vírus HTLV do tipo I. Foi a primeira neoplasia humana relacionada a retrovírus. As formas clínicas da LLTA caracterizam-se em quatro subtipos principais: leucêmico agudo, linfoma, crônico e *smoldering* (SILVA et al., 2002).

Os sinais clínicos mais evidentes ao exame físico são adenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesões dérmicas e ósseas (BORDUCCHI et al., 1999). Os pacientes com LLTA são geralmente imunodeficientes e têm predisposição constante as infecções oportunistas (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002).

Quanto aos dados laboratoriais, a hipercalcemia é a complicação mais frequente, presente em 36% dos pacientes na ocasião do diagnóstico. Alguns pacientes apresentam alterações clínicas decorrentes de hipercalcemia como primeiros sinais de LLTA, ou seja, taquicardia ou arritmia cardíaca, sonolência com confusão mental, letargia, diminuição do fluxo urinário e insuficiência renal (ROMANELLI et al., 2010).

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico do LLTA. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo celular, irregularidades nucleares e condensação da cromatina nuclear variável.

As células mais típicas da LLTA são linfócitos de médio tamanho com núcleos polilobulados (*flowercell*). O citoplasma é frequentemente escasso e o núcleo irregular pode apresentar esboços de nucléolos (Figura 6) (SILVA et al., 2002).



**Figura 6** - Linfócito polilobulado(*flowercell*)típico da LLTA.

Fonte: <http://www.lookfordiagnosis.com>

A desidrogenase láctica (DHL) encontra-se elevada na maioria dos pacientes e constitui-se em indícios de agressividade dessa patologia. As dosagens de cálcio e DHL refletem a extensão da doença e podem ser utilizados como referências para avaliar sua atividade, correlacionando-se diretamente com o grau de agressividade clínica (BORDUCCHI et al., 1999).

Dentre outros marcadores da doença, destacam-se as dosagens séricas da interleucina 2 (IL2) que vem demonstrando ser um excelente indicador do status clínico e apresenta-se elevada nos pacientes com LLTA nas formas aguda e linfomatosa (COELHO-DOS-REIS et al., 2007).

Em relação ao tratamento, é indicado o uso de zidovudina e interferon alfa na fase crônica. Já nas fases aguda e linfoma, o tratamento é feito com esquemas de quimioterapia: CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona) ou AMP (doxorubicina, ramimustina e prednisolona), pois possuem melhor resposta (ROMANELLI et al., 2010).

## 5.2 PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL/MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I (PET/MAH)

A Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-I (PET/MAH), geralmente atinge 1 a 5% dos infectados pelo vírus, com maior frequência em mulheres. é uma doença desmielinizante progressiva crônica que causa danos principalmente no cordão torácico espinhal. O processo patológico envolve desmielinização perivascular e degeneração axonal, acompanhado de uma resposta inflamatória na área afetada e por um infiltrado de células mononucleares, destruição de fibras nervosas no foco inflamatório levando a perda da capacidade

motora-sensorial. Os sintomas iniciais são fraqueza e rigidez dos membros inferiores. Outros sintomas comuns são dor lombar, um grau variável de perda sensorial, incontinência urinária e constipação intestinal (SANTOS; LIMA, 2005).

As alterações sensoriais nem sempre acompanham o quadro motor, porém há relatos de dormências e formigamentos ao longo dos membros inferiores. As infecções urinárias de repetição, a litíase do trato urinário e até quadros graves de pielonefrite crônica ou de insuficiência renal, constituem complicações comuns. A disfunção erétil no homem pode ocorrer precocemente, se não, ocorre com a evolução da doença. O tônus muscular do paciente torna-se aumentado e a espasticidade limita a plena mobilização passiva dos membros inferiores (RIBAS; MELO et al., 2002).

No líquido de indivíduos com PET/MAH encontra-se um grande número de citocinas pró-inflamatórias, incluindo INF- $\gamma$ , fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 e IL-6, além de grande quantidade de linfócitos ativados que se assemelham aos linfócitos multilobulados observados na LLTA, indicando o importante papel da inflamação no desenvolvimento da doença (ROMANELLI et al., 2010).

Não existe consenso na literatura acerca da existência de um tratamento específico eficaz para as manifestações neurológicas relacionadas ao HTLV. A principal forma de minimizar os sintomas associados ao comprometimento neurológico é o tratamento sintomático, destacando-se a fisioterapia motora (RIBAS; MELO et al., 2002).

Em uma avaliação de PET/MAH no Brasil, foi encontrado taxas de prevalência de 14,7% a 5,7% para o HTLV-I entre pacientes com mielopatia espástica tropical. A patologia predomina entre mulheres e os fatores de risco mais importantes foram promiscuidade sexual e transfusão prévia de sangue. (ARAÚJO, ANDRADA-SERPA, 1996)

### 5.3 OUTRAS DESORDENS

Um grande número de doenças inflamatórias é associado a infecções pelo HTLV-I, tais como alveolite, artrite e uveíte. Evidências epidemiológicas sugerem também uma ligação entre crianças infectadas com o HTLV-I e dermatite seborréica e/ou anemia grave.

Manifestações oculares associadas ao HTLV-I também pode ocorrer como uveíte, cerato, conjuntivite e ceratite intersticial, podendo desenvolver um quadro crônico em crianças, levando por fim a degeneração da retina (CATALAN-SOARESetal, 2001).

#### 5.4 HTLV-II

Várias evidências mostram a associação do HTLV-II com a leucemia atípica de células T pilosas; Usa-se o termo atípica para diferenciar essa leucemia de outros tipos de leucemia de células pilosas com fenótipo de células B. Na leucemia atípica de células T pilosas, o DNA próviral é encontrado predominantemente em células TCD8+, diferentemente, do que se observa na leucemia pelo HTLV-I, em que é encontrado 90 a 99% do próviro é encontrado em células TCD4+.

O HTLV-II também é detectado em um pequeno número de pacientes com síndrome neurológica semelhante ao PET/MAH. (ROMANOS, 2008)

## 6DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO

Após a associação do HTLV-I com a paraparesia espástica tropical PET/MAH, os pesquisadores perceberam que esses pacientes possuíam histórico de transfusões sanguíneas, esse fato levou os governos a adotarem a prática de triagem em todos os doadores.

O diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV-I baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos das diferentes porções do vírus (*core* e envelope) e é feito em duas etapas: triagem e confirmação (Figura 6). Para esta etapa de triagem são utilizados os testes sorológicos, que detectam indiretamente estes agentes, isto é, testam a presença de anticorpos contra o vírus, na rotina emprega-se como teste para triagem o ELISA, para identificar portadores assintomáticos desses retrovírus, uma vez que os métodos sorológicos para determinação desse vírus apresentam reações falso-positivas, o imunodiagnóstico dessa retrovirose depende de confirmação da soro-reatividade, através de *Western blot* ou da reação em cadeia da polimerase (PCR) (POIESZ et al, 2000).

Os antígenos mais comumente utilizados nos testes disponíveis no mercado são aqueles encontrados no lisado viral do HTLV-I E HTLV-II, além das proteínas recombinantes derivadas dos genes virais *env* e *gag*(CARNEIRO-PROIETTI, 2002).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido usada extensivamente em estudos epidemiológicos para se detectar a presença e fazer a distinção do HTLV I e II, em amplo espectro de portadores e de pacientes com variadas moléstias. A PCR baseia-se na amplificação enzimática de ácidos nucleicos, envolvendo a síntese *in vitro* de milhões de cópias de segmentos de DNA específicos para a área que se quer amplificar, o funcionamento deles se baseia na complementaridade com fita de DNA e são sempre construídos na direção 5'-3'(ROMANOS et al, 2008).

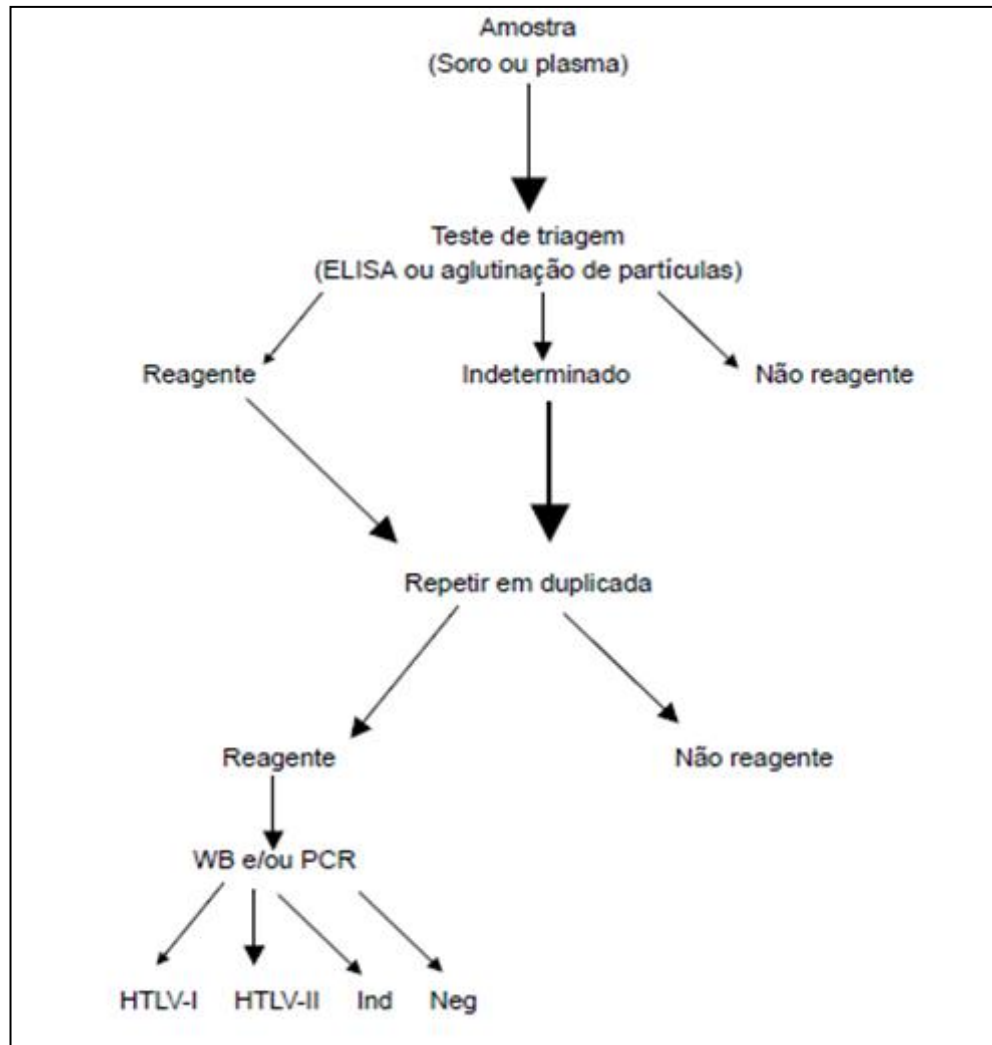
As medidas para prevenir a disseminação dos vírus T-linfotrópicoshumanodevem focalizar prioritariamente a orientação de doadores soropositivos, mães infectadas e usuários de drogas intravenosas.

Como o vírus infecta linfócitos e essas células se encontram no sangue nas secreções sexuais e no leite materno, o portador do HTLV I/II deve ser orientado a:

- Não doar sangue, sêmen ou órgãos.
- Não compartilhar seringas ou agulhas.
- Não amamentar

- Usar preservativos nas relações sexuais.

É necessário esclarecer ao portador assintomático ou ao paciente que ele poderá transmitir o vírus, se não adotar essas medidas preventivas.



**Figura 7-** Fluxograma dos testes diagnósticos para HTLV I/II

Fonte: CARNEIRO-PROIETE et al., 2002

## 7 CONCLUSÃO

A prevalência da infecção por HTLV, apesar de baixa na população urbana em geral, apresenta-se sob caráter endêmico mais variável entre grupos particularmente distintos, seja por sua origem étnica (ameríndios e negros) seja por fatores comportamentais (UDIs, número de parceiros sexual), ou mesmo entre indivíduos submetidos a procedimentos clínicos de risco (recepção de sangue e órgãos e hemodiálise).

O presente estudo fornece evidências de que a literatura especializada ainda carece de informações mais fidedignas sobre a população geral, pois a maioria dos estudos soropidemiológicos realizados sobre o HTLV tem como alvo grupos específicos, principalmente doadores de sangue, UDIs, pacientes da clínica de LLTA ou PET/MAH, as medidas para prevenir a disseminação do HTLV devem ser enfatizadas, pois não existem maneiras efetivas de controlar a LLTA ou a PET/MAH. A disponibilidade do teste de HTLV I/II para familiares de indivíduos infectados, a introdução desse teste no pré-natal e o aconselhamento e acompanhamento dos infectados em centros de referência são necessários para, juntamente com a triagem dos doadores de sangue, evitar a disseminação do HTLV. Com a melhora na qualidade do diagnóstico e com medidas de conscientização da população sobre sua importância, o Brasil poderá se tornar um país referência no combate a esse vírus.

## REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA LCJ. Estudo do polimorfismo genético dos vírus linfotrópicos de células-T humanas dos tipos I e II (HTLV-I e HTLV-II) em Salvador, Bahia e em tribos indígenas brasileiras. **Tese de Doutorado, Fundação Oswaldo Cruz**, Salvador, BA, 2002.

ARAÚJO AQC, ANDRADA-SERPA MJ. Tropical spastic paresis/ HTLV-I associated myelopathy in Brasil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**.vol.13:33-7. 1996

BITTENCOURT, AL. Vertical Transmission of HTLV-I/II: A Review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, n.4 .p. 245-251, 1998.

BORDUCCHI DMM, KERBAUY J, DE OLIVEIRA JSR. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. **Revista da Associação Médica Brasileira**; vol.45 (1): 63-70; 1999.

CATALAN-SOARES BC, CARNEIRO-PROIETE ABF, PROIETE FA. Interdisciplinary HTLV Research Group.Heterogeneous geographic distribution of human T-cell viruses I and II (HTLV I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**. 21 (3): 926-931, 2005.

CATALAN- SOARES BC, CARNEIRO-PROIETTI ABF, PROIETTI FA. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000). **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.4, n.2, p.81-95, 2001.

CARNEIRO-PROIETTI ABF, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil.**Revista Brasileira da Sociedade de Medicina Tropical**.; 35:499-508, 2002.

COLIN DD, et al. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T e fatores de risco associados à soropositividade em doadores de sangue da cidade de Rio Branco, AC, Brasil (1998-2001). **Revista Brasileira da Sociedade de Medicina Tropical**. 36 (6):677-683, 2003.

CORTES E, et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. **New England Journal of Medicine**vol.320: 953-958,1989.

COELHO-DOS-REIS JGA. et al. Avaliação do desempenho de parâmetros imunológicos como indicadores de progressão clínica da infecção crônica pelo HTLV-1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 40(1): 29-36, 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO EA,et al. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humans e transmissão vertical em gestantes do estado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**.vol.27:719-725, 2005.



GABBAI AA, et al. Selectivity of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. **American Journal of Tropical Medical Hygiene**.vol.49: 664- 671, 1993.

GALVÃO-CASTRO B, et al. Geographic distribution of human Tlymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide brazilian study. **Transfusion**.37:242-243, 1997.

GALVÃO-CASTRO B, et al. Epidemiologia e origem do HTLV-I em Salvador estado da Bahia: A cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**. 79(1): 3-10, 2009.

GOTUZZO E, ARANGO C, ARAUJO AQC, ISTURIZ RE. Human T-cell lymphotropic virus-i in Latin America.**Infectious Diseases Clinic North America** 14:211-239, 2000.

HINO, S. et al. Primary Prevention of HTLV-I in Japan. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 13, p. S199-S203, Supplement 1, 1996.

ISHAK R. et al. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil.**Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n.4, p. 901-914, 2003.

KITAGAWA T,et al. Antibodies to HTLV-I in Japaneses immigrants in Brazil.**JAMA, the Journal of the American Medical Association**.v.256, n. 17, p.2342, 1986.

KROON EG, PROIETTI ABFC. Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipos 1 e 2 (HTLV-1/2) - Histórico, Estrutura e Ciclo de Multiplicação Viral. **Cadernos Hemominas. HTLV**. Volume XIII, 4ª edição, Belo Horizonte, p.11-45, 2006.

LIMA GM, et al. Declínio da prevalência do HTLV I/II em doadores de sangue de Uberaba, estado de Minas Gerais, 1995 a 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 28(2): 120-126, 2006.

MACÊDO O. et al. Human T-celllymphotropicvirustypes I and II infections in a cohortofpatientswithneurologicaldisorders in Belém, Pará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.46, n.1, p.13-17, 2004.

NOBRE V. et al. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo I (HTLV I). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 38: 43-52, 2005.

POIESZ BJ.et al. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma.**Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**.77:7.415-9, 1980.

POIESZ et al. Comparative performances of an HTLV I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV I/II infection. **Transfusion**, v.40, n;8,p.924-30,2000.

POMBO DE OLIVEIRA MS et al. Leucemia linfoma de células T do adulto: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. **Revista Brasileira de Cancerologia**. V. 48 (4): 585 – 595, 2002.

PROIETTI ABFC. HTLV-I/II. **Cadernos do Hemominas**, volume XI, 2000.

PROIETTI FA, et al. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais **State, Brazil. VoxSanguinis** 67:77, 1994.

PROIETTI FA, et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**. 24(39): 6058-6068, 2005.

REPORT from the Scientific Group on HTLV-I Infection and its Associated Diseases, convened by the Regional Office for the Western Pacific of the World Health Organization in Kagoshima, Japan, 10 – 15 December 1988. **WeeklyEpidemiological Record**., v. 49, p. 382-383. 1989.

RIBAS JGR.; MELO G. C. N. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV I). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 35(4): 377-384, 2002.

RIBEIRO-LIMA TV, WANZELLER ALM, MOURA A, LINHARES AC. Anticorpos para HTLV-I e HTLV-II entre doadores de sangue em Belém, Brasil. **Revista Paraense de Medicina**, 13:8-13, 1999.

ROMANELLI LCF. et al. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo I (HTLV-I): Quando suspeitar da infecção? **Revista da Associação Médica Brasileira**. 56(3): 340-347, 2010.

ROMANOS MTV, et al. Viroses Oncogênicas In: SANTOS NOS, . **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2º edição cap. 15, p. 448-478, 2008.

SANTOS FLN, LIMA FWM. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.41, n.2, p.105-106, abril 2005.

SILVA FA. et al. Leucemia linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48(4): 585-595,2002

SOUZA GF, et al. Soroprevalência e perfil imunofenotípico de células linfóides T em indivíduos soropositivos para o Vírus linfotrópico de células T humanas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**.25(1): 33-38, 2003.

SONG, KJ. et al. Sequence and phylogenetic analyses of human T cell leukemia: comparison with virus strains from South America and the Caribbean basin. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.52, n.1, p. 101-108, 1995.

SWITZER, WM. et al. Phylogenetic relationship and geographical distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. **Journal of Virology**, v. 69, n.2, p. 624-632, 1995.

VERONESI, R. HTLV e Doenças Associadas. In: Veronesi, R, Focaccia, R. **Tratado de Infectologia**. 2º edição São Paulo: Atheneu, cap. 26. P. 422-445, 2002.

VEIT APT, MELLA EAC, MELLA-JÚNIOR SE. et al. Soroprevalência do vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV I/II) em indivíduos doadores do Hemocentro de Maringá-PR. **Arquivos de Ciências e Saúde Unipar**, 2006.

YANAGIHARA R, et al. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Haghai confirmed by Western analysis. **Journal of Infection Diseases**. vol.162:649-54, 1990.

YDY RRA, et al. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrófico humano de células T HTLV I/II entre puérperas de Cuiabá, estado de Mato Grosso, 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.42 (1): 28-32, 2009.

ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI F. Retrovírus In: COVAS DT. **Hematologia Fundamentos e Prática**. 2º edição. São Paulo: Atheneu, cap.60 .p.691- 704 , 2005.