

INFECÇÃO HIV NO CÉREBRO: AS BASES BIOLÓGICAS DA NEUROPSICOLOGIA

HIV INFECTION OF BRAIN: THE BIOLOGICS BASIS OF NEUROPSYCHOLOGY

Rosângela S Kalil¹, Pierre G Bauer², Guília MR Santoro³, Ivete A Espíndola-Pereira⁴,
Fernando RA Ferry⁵, Rogério N Motta⁶, José Ramon RA Lopes⁷, Carlos Alberto M Sá⁸

RESUMO

Introdução: a importância das manifestações neuropsicológicas como meio de identificar a presença do HIV-1 no sistema nervoso central. **Objetivos:** avaliar a possível relação entre o HIV-1 no Sistema Nervoso Central (SNC), mecanismo patológico, proteção do SNC e alterações neuropsicológicas cognitivas; Identificar a existência ou falta de sintomas neuropsicológicos e sua importância com a presença do HIV-1 no SNC. **Metodos:** revisão sistemática de mais de 100 artigos recentemente publicados na literatura médica nacional e internacional via *PubMed*, referentes aos mecanismos biológicos e patológicos relacionados ao HIV-1 no SNC e as funções neuropsicológicas. Foram estabelecidas correlações entre os aspectos biológicos, patológicos, neuropsicológicos e questões controversas de importância clínica em pacientes infectados pelo HIV-1. **Resultados:** a maioria dos trabalhos selecionados supõe que o HIV-1 entra precocemente no SNC, que é imunologicamente privilegiado, no curso da infecção e estabelece-se no cérebro ao longo da vida. A via principal de entrada do HIV-1 no cérebro ocorre pelo influxo aumentado de monócitos infectados no SNC. A lesão direta do neurônio cerebral pode ocorrer pela ação de várias proteínas virais como Tat, gp120, Vpr. Em tal situação, a interação direta de proteínas do HIV-1 destrói os neurônios sem qualquer papel intermediário das células gliais. A lesão indireta pode ser a forma mais frequente em que vários produtos difusíveis dos monócitos ativados, macrófagos, astrócitos e micróglia induzem o processo de morte de neurônios inespecíficos, inocentes e presentes no local. Contrastando com a maioria dos trabalhos publicados, há evidências de que apontam um papel protetor do HIV-1 que ativando astrócitos e micróglia preservam a função cognitiva promovendo proteção neuronal. **Discussão:** os resultados desta revisão sistemática mostram que o HIV-1 no cérebro pode promover diferentes graus de alterações neuropsicológicas, dependendo da interação do HIV-1 no SNC. No caso de ataque direto do HIV-1 ao neurônio cerebral (neurotoxicidade direta), graves alterações neuropsicológicas cognitivas poderiam certamente ocorrer. No caso de neurotoxicidade em que monócitos infiltrados, macrófagos, micróglia e astrócitos produzem várias citocinas, quimiocinas, aminoácidos, proteínas HIV-1 e outros produtos difusíveis, os neurônios podem ser lesados ou morrer dependendo da intensidade da agressão inicial. As manifestações cognitivas neuropsicológicas podem ser leves, moderadas ou graves dependendo da intensidade do dano cerebral. No caso de ausência de sintomas cognitivos na infecção HIV-1 do cérebro, algumas evidências publicadas na literatura mostram um possível papel neuroprotetor de citocinas, como o TNF produzido pelos monócitos infiltrados e células gliais. **Conclusão:** os testes neuropsicológicos podem ser importantes para a avaliação prognóstica e o tratamento adequado da infecção HIV-1 do SNC e para a determinação do curso clínico do paciente. Distúrbios neuropsicológicos podem funcionar como marcadores de agressão de proteção para o SNC infectado pelo HIV-1. A atividade viral do HIV-1 no SNC pode ser inferida a partir das alterações neuropsicológicas encontradas.

Palavras-chave: HIV, neuropsicologia, sistema nervoso central

ABSTRACT

Introduction: the importance of neuropsychological manifestations as was to identify the presence of HIV-1 in Central Nervous System. **Objectives:** to evaluate possible correlation among HIV-1 in central nervous system (CNS), pathological mechanism, protection of CNS and cognitive neuropsychological disorders. To identify the existence or lack of cognitive neuropsychological symptoms and their importance as HIV-1 enters CNS. **Method:** systematic review of more than 100 papers published recently in national and international medical literature via *PubMed*, concerning biological and pathological mechanisms related to HIV-1 in CNS and cognitive neuropsychological functions. It has been established correlation among biological, pathological, neuropsychological aspects and controversial issues of clinical importance in HIV-1- infected patients. **Results:** Most of selected papers suppose that HIV-1 enters immunologically privileged CNS early in the course of infection and establishes its life long niche in brain. The principal pathway of HIV-1 entry in brain is through the increased influx of infected monocytes into CNS. Direct injury of brain neuron may occur involving various viral proteins such as Tat, gp120, Vpr. It has been suggested that in such situation direct interaction of HIV-1 proteins kill the neuron without any intermediate role of glial cells. Indirect injury seems to be the most frequent way as various diffusible products of activated monocytes, macrophages, astrocytes and microglia induce death processes in non-specific innocent bystander neurons. In contrast to most papers published there are studies which recommend protective role of HIV-1 that could activate astrocytes and microglia with preservation of cognitive function promoting neuronal protection. **Discussion:** the results of this systematic review show that HIV-1 in the brain could promote different severities of cognitive neuropsychological disorders according to biological interaction of HIV-1 in CNS. In case of direct attack of HIV-1 to cerebral neurons (direct neurotoxicity) severe cognitive neuropsychological disorders could certainly occur. In case of neurotoxicity where infiltrated monocytes, macrophages, microglia and astrocytes produce various cytokines, chemokines, aminoacids, HIV-1 proteins and other diffusible products, neurons could be injured or die depending on the intensity of initial insult. The cognitive neuropsychological disorders could be light, mild or severe according to the intensity of the brain injury. In case of the lack of cognitive neuropsychological symptoms when HIV-1 has infected the brain some published evidences show a possible neuroprotective role of some cytokines such as TNF produced by infiltrated monocytes and glial cells. **Conclusion:** Neuropsychological tests may be important for prognostic evaluation and adequate treatment of HIV-1 infection of CNS and for determination of the clinical course of the patient. Neuropsychological disorders may work as markers of aggression or protection for CNS infected by HIV-1. Viral activity of HIV-1 in CNS may be inferred through neuropsychological disorders observed.

Keywords: HIV, neuropsychological, central nervous system

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 17(1): 71-75, 2005

INTRODUÇÃO

Desde o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), na década de 1980, a infecção pelo HIV-1 vem se difundindo pelo mundo, perfazendo um número total estimado de 40 milhões de pessoas, infectadas entre crianças e adultos¹.

No Brasil, desde o início da década de 1980, o Ministério da Saúde já notificou mais de 300 mil casos de aids acumulados. Em 2003 foram notificados 5.762 novos casos de aids. O HIV-1 é um vírus RNA, que se caracteriza pela presença da enzima transcriptase reversa, permitindo sua transcrição em DNA viral, que incorporado ao DNA humano passa a codificar proteínas virais.

O HIV-1 infecta, principalmente, células que apresentam a molécula CD4 em sua superfície, predominantemente linfócitos CD4 (linfócitos T4 ou T-helper) e macrófagos ou monócitos. A fusão viral com a célula humana ocorre através de uma interação seqüencial entre a gp120 e os receptores celulares do HIV-1 da família das quimiocinas (CCR5 e CXCR4). As cepas com tropismo pelos macrófagos (cepas R5) utilizam o receptor CCR5, as com tropismo pelos linfócitos T (cepas X4) utilizam o receptor CXCR4 e aquelas com duplo tropismo (R5X4) podem utilizar um ou outro.

A presença do HIV-1 no sistema nervoso central (SNC) é a principal responsável pelas manifestações neuropsicológicas. Estas se expressam através de distúrbios de diversos graus de intensidade nas áreas motora, comportamental e cognitiva. Nos interessam especialmente, os distúrbios cognitivos por sua possível correlação biológica com o HIV-1 no cérebro e sua íntima relação com manifestações neuropsicológicas detectadas por testes e/ou escalas estabelecidas. O HIV-1 atinge o SNC por mecanismos ainda não bem-definidos, havendo duas teorias que mostram o vírus invasor como agente *neurotóxico* ou *neurotrópico*. Estas teorias separadamente ou de forma associada podem explicar a maioria das manifestações neuropsicológicas cognitivas dos indivíduos infectados pelo HIV-1 em suas formas de aparecimento precoce ou tardia, leves, moderadas, graves ou inexistentes ao longo do curso clínico².

¹Psicóloga Chefe da Clínica Médica B da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Mestranda do Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Neurociências da UNIRIO.

²Biólogo Voluntário da Clínica Médica B da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

³Médica Residente do Hospital Estadual Psiquiátrico de Jurujuba.

⁴Mestranda do Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Neurociências da UNIRIO.

⁵Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

⁶Professor Assistente de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

⁷Professor Adjunto de Psiquiatria da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Doutor e Livre-Docente em Psiquiatria.

⁸Professor Titular de Clínica Médica B da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

OBJETIVOS

Estabelecer as possíveis correlações entre a presença do HIV-1 no SNC, seus mecanismos patológicos e/ou de proteção ao SNC com as manifestações neuropsicológicas cognitivas.

Identificar a presença ou ausência de sintomas neuropsicológicos cognitivos e sua importância na infecção por HIV-1 no cérebro, a conduta terapêutica e o prognóstico.

METODOLOGIA

Revisão sistemática de mais de 100 artigos publicados na literatura nacional e internacional, via *PubMed*, através do software *Endnote*, dos quais foram selecionados 10 publicações, consideradas mais importantes, sobre os mecanismos biológicos e patológicos do HIV-1 no SNC e a neuropsicologia das funções cognitivas comprometidas nos pacientes infectados pelo HIV-1, procurando estabelecer correlações entre biologia, patologia, neuropsicologia, suas controvérsias e importância clínica.

RESULTADOS

O HIV-1 invade precocemente o SNC no curso natural de sua infecção (HIV-1 neuroinvasivo ou neurotrópico), comportando-se muitas vezes como um vírus neurovirulento (neurotóxico), ou às vezes somente como um vírus neurotrópico, que pode proteger o neurônio (neuroproteção). Embora já identificado diretamente em neurônios do SNC (Bauer e Torres-Munoz)^{4,5}, mais frequentemente chega ao cérebro como um infiltrado inflamatório de monócitos ou macrófagos que se estende às células gliais (microglia e astrócito), que são macrófagos fixos cerebrais, atingindo os neurônios cerebrais por via indireta.

Após a infecção aguda, quase 70% dos indivíduos no período de soroconversão apresentam uma síndrome febril com infartamento de linfonodos, sintomas e sinais neurológicos inespecíficos (10%) e outras manifestações (20%). Estes sinais e sintomas desaparecem espontaneamente, a maioria dos pacientes mergulha numa fase assintomática que pode durar de dois a oito anos. Durante esta fase assintomática, a proliferação viral ocorre de maneira inaparente, mantendo-se a imunocompetência, embora muitas vezes a ruptura deste equilíbrio seja denunciada pelo surgimento de sintomas clínicos. Antes da era do tratamento com anti-retrovirais de alta atividade (HAART) 5% a 20% de indivíduos apresentavam manifestações neuropsicológicas conseqüentes a danos do HIV-1 no SNC^{1,3}.

Os circuitos da consciência e da memória podem ser lesados precoce, tardia, direta ou indiretamente pelo HIV, promovendo déficits funcionais denominados de *Complexos Cognitivos Associados ao HIV* (CCA). Na maioria das vezes ocorre a infecção pelo HIV-1 indiretamente, trazida pelos monócitos do sangue circulante para infectar a microglia e os astrócitos. Ao longo dos anos, lenta e progressivamente, vão surgindo manifestações clínicas discretas, como baixa capacidade de concentração, lentificação mental e apatia - que se pode confundir com

depressão, baixa atividade psicomotora e modificações da memória verbal e não-verbal. Posteriormente, com o agravar do processo, alterações cognitivas mais significativas aparecem, como perda expressiva da memória e outras.

A história natural da neuropsicologia na infecção HIV-1 vem se alterando desde 1996 com o advento da HAART. A contagem de células CD4 é um marcador da gravidade da imunodeficiência do paciente, bem como pode sinalizar o tempo de duração da infecção. O risco de manifestações neuropsicológicas aumenta à medida que a contagem de células CD4 diminui, particularmente quando estão abaixo de 200 células/ μ l, e, portanto, são um fator de risco importante como sinalizador de distúrbios cognitivos. Na era pré-HAART, a média entre o diagnóstico e a morte era de seis meses, atualmente este período foi alongado para 44 meses. Não obstante a boa resposta ao HAART, deficiências fixas resultantes de perdas neuronais prévias, não conseguem ser recuperadas e, portanto, não melhoram os eventuais déficits cognitivos. Por outro lado, a HAART não parece interferir de maneira decisiva nas formas crônicas de alterações cognitivas, pois a ativação dos monócitos da micróglia e dos astrócitos, ao manter a infecção HIV-1 produtiva no cérebro, pode, ao mesmo tempo, ser responsável pelos danos já impostos ou até pela proteção de neurônios não-lesados. Portanto, o aumento da sobrevida oferecida pela HAART, além de estabilizar ou diminuir inicialmente os distúrbios cognitivos, pode vir a proporcionar, a partir de maior tempo de sobrevida do doente, um período mais alongado para o HIV-1 lesar o SNC e promover danos de aparecimento tardio³.

Várias proteínas do HIV-1 como a Tat, gp120 e Vpr são moléculas tóxicas para os neurônios. A gp120 induz a morte dos neurônios a partir de receptores de á-quimiocinas como CXCR4 e o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que estão presentes nas superfícies dos neurônios. A proteína Tat promove elevação intracelular de cálcio a partir dos receptores de NMDA promovendo a morte dos neurônios. O Vpr via ativação da caspase 8, uma das vias de recepção da morte, promove a apoptose dos neurônios⁹.

A morte dos neurônios pode-se dar através de células não-neuronais como a micróglia e os astrócitos ativados, que podem liberar substâncias que se difundem provocando processo de morte por necrose ou apoptose na dependência da intensidade inicial da agressão. Entre estas substâncias que se podem difundir a, partir das células gliais, incluem-se citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL1 β , quimiocinas como ICAM-1 e VCAM-1, aminoácidos como a L-cisteína, aspartato, glutamato, além de radicais livres e óxido nítrico. O HIV-1 aproveita-se da presença destes mediadores no monócito infectado para, mais facilmente, atravessar o endotélio cerebrovascular, utilizando também vias paracelulares, intensificando a entrada de mais monócitos carreadores de HIV-1 para o SNC².

Não obstante às evidências apresentadas, existem observações que apontam um papel de proteção, ao invés de agressão para estas substâncias químicas. Isto caracterizaria uma situação de neuroproteção, em que neurônios do septo, do córtex, do hipocampo etc. poderiam estar protegidos pelo TNF por mecanismo de atenuação de cálcio e de peróxido acumulados no citosol⁸. Receptores de TNF têm capacidade de ativar substâncias como o

NF- κ B, que, sendo transportado do citoplasma para o núcleo, liga-se ao DNA, desencadeando respostas neuronais de proteção a várias formas de agressão. Os receptores de á-quimiocina dos astrócitos, através do TNF, atenuam o CXCR4, protegendo os neurônios da toxicidade de proteínas como o gp120. Altas concentrações destas quimiocinas foram associadas à preservação da função cognitiva. Portanto, o TNF α parece mediar neuroproteção ao mesmo tempo que em algumas circunstâncias pode exercer um efeito neurotóxico. A capacidade de o TNF ligar-se, nos neurônios cerebrais, a diversos subtipos de receptores, com de diferentes afinidades, poderia promover lesão, morte ou mesmo neuroproteção.

Os modernos testes de neuropsicologia de aprendizado, memória, fluência verbal e nomes ou atenção e concentração, têm permitido na população dos indivíduos HIV+ a identificação de função cognitiva intacta até alterações mensuráveis de disfunções precoces, tardias e/ou recidivadas leves, moderadas ou severas. Se aliarmos estes modernos testes de exploração da função cognitiva à metodologia de avaliação do SNC por imagens, exames laboratoriais e procedimentos invasivos, certamente poderemos inaugurar, em breve, um novo tempo de entendimento das interações biológicas do HIV-1 no SNC e suas correlações com novos padrões de alterações cognitivas.

DISCUSSÃO

Alterações neuropsicológicas cognitivas conseqüentes à neurotoxicidade direta do HIV-1 no cérebro

A **Figura 1** mostra observações realizadas em 1989 pela equipe da Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle associada ao Departamento de Virologia da FIOCRUZ (Bauer, Sá, Sion e outros)⁴ onde no cérebro de paciente falecido com **aids** foram encontradas partículas HIV- símile dentro de vacúolos e corpos multivesiculares de neurônios da substância cinzenta do lobo temporal. Estas observações foram recentemente (2001) confirmadas através da técnica de microdissecção por captura a laser por Torres-Munoz, Stokton, Tacoronte e outros⁵, que em estudo pós-morte de cérebros humanos com **aids** detectaram seqüências genômicas de HIV-1 em neurônios isolados do hipocampo. Estes indícios apontam que as alterações neuropsicológicas cognitivas severas que aparecem precoce ou tardiamente, ou mesmo no curso de formas graves de **aids**, podem ser conseqüentes ao ataque neurotóxico direto de proteínas do HIV-1 aos neurônios cerebrais promovendo lesão, apoptose ou necrose¹⁰.

Alterações neuropsicológicas cognitivas conseqüentes à neurotoxicidade indireta do HIV-1 no cérebro

Tyor, Glass, Griffin e outros⁶, em 1992, mostraram que um infiltrado de monócitos infectados⁹ ativaria micróglia e astrócitos que poderiam sintetizar e secretar tanto o TNF quanto seus receptores, que, indiretamente, em regiões vulneráveis do cérebro, provocariam apoptose, morte ou necrose neuronal. Este fato

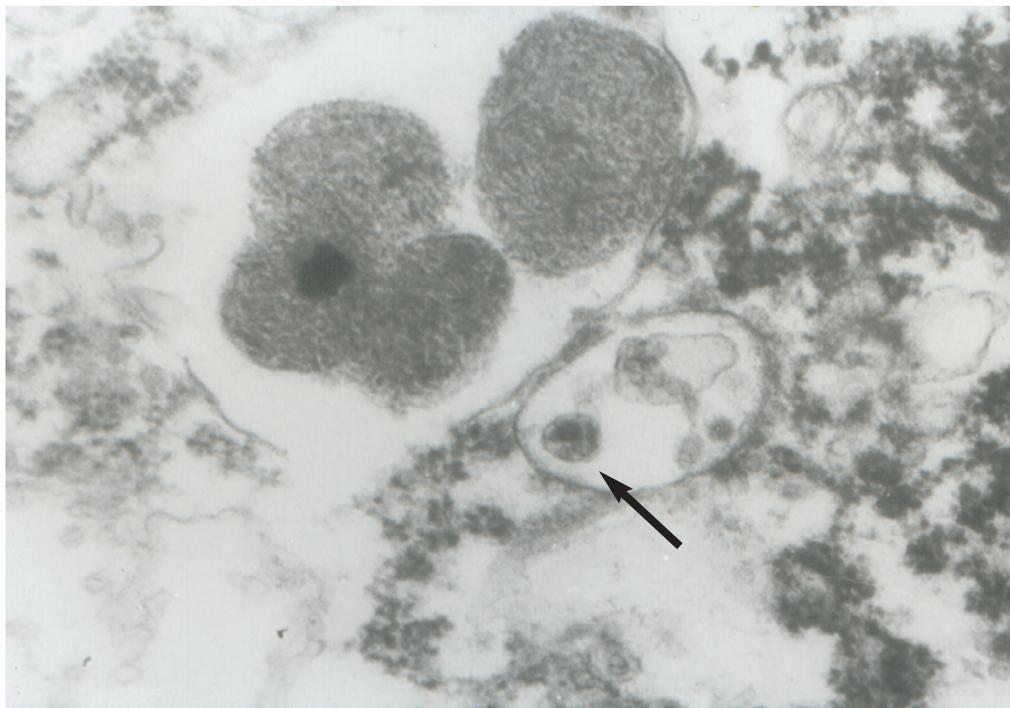


Figura 1 - Partícula HIV-símil (seta) no interior de um endossoma de um neurônio cerebral (substância cinzenta do lobo temporal). Paciente falecido devido à aids em 1989. Material de autópsia. Microscopia eletrônica de transmissão 100.000 X.

em 1995 foi confirmado por Bonfoco, Krainc, Ankarcona e colaboradores⁷, assinalando que o processo de lesão e morte dependeria da intensidade da agressão inicial ao sistema glial. Desta forma, as manifestações neuropsicológicas leves, moderadas ou severas, ocorreriam no curso clínico da infecção HIV-1 pela maior ou menor capacidade de as células gliais resistirem à agressão viral ou pelos danos causados aos neurônios de produtos que as células gliais liberariam em função da intensidade do estímulo.

Ausência de alterações neuropsicológicas cognitivas em presença de HIV-1 no cérebro

A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV-1 não apresenta manifestações neuropsicológicas precoces e/ou tardias ao longo do curso clínico da infecção, não obstante o HIV-1 entrar precocemente e alojar-se ao longo da vida no cérebro, a partir de um influxo de monócitos infectados. Este fato intrigante aponta para a possibilidade de o HIV-1 nem sempre conseguir causar danos diretos ou indiretos aos neurônios cerebrais. Cheng, Christakos e Mattson⁸, em 1994, mostraram que o TNF de células gliais e monócitos poderia proteger os neurônios contra agressões tóxicas e metabólicas, a partir da manutenção da homeostase do cálcio. Quando ao longo desse processo houvesse algum desequilíbrio homeostático, com enfraquecimento da proteção neuronal, poderiam então ocorrer danos e o surgimento clínico de alterações neuropsicológicas cognitivas.

A importância do estudo neuropsicológico cognitivo no curso da infecção HIV

Os modernos testes de avaliação neuropsicológica, em que se incluem aprendizado, memória, atenção e linguagem expressiva, podem prestar uma contribuição estratégica à detecção precoce de lesões causadas no SNC a partir da identificação de indícios da presença do complexo cognitivo associado ao HIV-1 (CCAH). Estes dados poderão eventualmente estar associados a estudos de imagens, valores bioquímicos do líquido, procedimentos neuroinvasivos e a outros métodos de neuroinvestigação. Esse conjunto de dados proporcionará maior precisão prognóstica e estabelecimento da conduta terapêutica mais adequada.

Na moderna era pós-HAART, as alterações neuropsicológicas que ocorrem nos infectados pelo HIV-1, ainda não foram devidamente estabelecidas. Lesões do HIV-1 no SNC pré-tratamento e as correspondentes manifestações neuropsicológicas presentes ou não, com a instituição da HAART, precisam ser determinadas³. Drogas anti-retrovirais com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, atingindo células gliais e neurônios cerebrais infectados, podem ser adicionadas ao tratamento anti-retroviral com o propósito de atenuar a atividade produtiva do HIV-1 e conter a evolução clínica do CCAH. Nos quadros de infecção crônica no SNC há que se estabelecer a importância da HAART e dos anti-retrovirais capazes de romper a barreira hematoencefálica, para se averiguar se há possibilidade de estabilização do quadro ou mesmo regressão das desordens cognitivas existentes.

Portanto, o futuro delinea-se como promissor para correlações entre prognóstico e condutas terapêuticas mais eficazes a partir de dados oferecidos pelos testes neuropsicológicos que podem refletir a presença do HIV-1 no cérebro e sua atividade proliferativo-metabólica sobre monócitos, células gliais e neurônios.

CONCLUSÃO

Os testes neuropsicológicos podem ser importantes para a avaliação prognóstica da infecção HIV-1 no SNC, na conduta terapêutica adequada e na determinação do curso clínico do paciente. As manifestações neuropsicológicas podem funcionar como marcadores de agressão ou proteção do SNC infectado pelo HIV-1. A atividade viral do HIV-1 no SNC pode ser inferida a partir das alterações neuropsicológicas encontradas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (suppl I): 29- 35.
2. Saha RN, Pahan K. Tumor necrosis factor- at the crossroads of neuronal life and death during HIV-associated dementia. *J Neurochemistry* 2003; 86: 1057-1071.
3. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (suppl I): S75 - S70.
4. Bauer PG, Sá CAM, Sion FS. HIV-like particles in neurons of the brain. V International Conference on AIDS. Abstract C. 763, Montreal, 1989.
5. Torres-Munoz J, Stockton P, Tacoronte N. Detection of HIV-1 gene sequences in hippocampal neurons isolated from postmortem AIDS brain by laser capture microdissection. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 885-892.
6. Tyor WR, Glass J, Griffin JW. Cytokine expression in the brain during acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Neurol* 1992; 31: 349- 360.
7. Bonfoco E, Kraine D, Ankacrona M. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7162-7166.
8. Cheng B, Christakos S, Mattson MP. Tumor necrosis factor protect neurons against metabolic excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron* 1994; 12: 139-153.
9. Giuliani D, Wendt E, Vaca K. The envelope glycoprotein of HIV-1 stimulates release of neurotoxins from monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2769-2773.
10. Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathway to neuronal injury and apoptosis in HIV- associated dementia. *Nature* 2001; 410: 988-994.

Endereço para correspondência:

ROSÂNGELA SOUZA KALIL

Endereço: Rua Mariz e Barros 775, Tijuca.

Rio de Janeiro, RJ - CEP 20270-004.

Telfax: (21) 2569-3025.

E-mail: kalilpsi@click21.com.br

Recebido em: 04/02/05

Aprovado em: 18/03/05