

## CAPÍTULO 7

# SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA: MECANISMOS AUTOIMUNES E IMPLICAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.524112505037>

Data de aceite: 12/03/2025

### Leandro de Oliveira Reckel

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo

### Danylo Figueiredo Cezana

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo

### Brenda Vicente Helmer

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha

### Gilmara Cristina Bolsanello

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha

### Maria Izabel Gomes Lopes

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha

### Iago José Selvati Martins

Graduando em Medicina pela Universidade Vila Velha

### Palloma Pierote Luz Campostrini

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Sul da Bahia

### Beatriz Marianelli Vago

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo

### Thainá Gomes Batista

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha

### Lays Rodrigues Amorim

Graduanda em Medicina pela Universidade Vila Velha

### Júlia Alonso Estevam Miranda

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo

**RESUMO:** A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) é uma condição inflamatória autoimune sistêmica que acomete principalmente tecidos ricos em melanina, como os olhos, o sistema nervoso central, a epiderme e o ouvido interno. Sua fisiopatologia está associada a uma resposta imunológica exacerbada contra os melanócitos, desencadeando um processo inflamatório prolongado que pode resultar em danos irreversíveis, sobretudo no sistema ocular. A abordagem terapêutica da SVKH exige uma intervenção precoce e eficaz, sendo os glicocorticoides sistêmicos a principal opção inicial, frequentemente combinados com imunossupressores e

agentes biológicos em quadros refratários. O presente estudo explora os mecanismos imunopatogênicos subjacentes à enfermidade, suas manifestações clínicas e os métodos terapêuticos disponíveis, além de discutir novas abordagens promissoras, como o uso de biomarcadores, terapia celular e nanotecnologia para aprimorar a eficácia do tratamento.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) é um distúrbio inflamatório de origem autoimune que afeta estruturas pigmentadas do organismo, sendo a inflamação ocular intensa sua principal característica. Descrita no início do século XX, essa patologia tornou-se um modelo de estudo para doenças autoimunes, pois envolve uma resposta imunológica desregulada contra os melanócitos, desencadeando inflamação sistêmica e possíveis sequelas permanentes na visão.

O entendimento dos mecanismos imunológicos que sustentam a SVKH avançou consideravelmente, sendo a ativação de linfócitos T um fator determinante na destruição dos melanócitos. Evidências apontam para uma predisposição genética associada a gatilhos ambientais, como infecções virais, os quais desencadeiam uma reação imunológica excessiva, levando a uma inflamação crônica. A enfermidade evolui em quatro estágios clínicos distintos: fase prodromica, inflamatória ocular, crônica e recorrente, exigindo diagnóstico precoce e tratamento adequado para evitar deterioração da função visual.

A conduta terapêutica é baseada na imunossupressão intensiva, com o uso de glicocorticoides sistêmicos na fase inicial, seguido da introdução de imunossupressores e agentes biológicos para casos de difícil controle. Pesquisas recentes investigam alternativas inovadoras, como terapias imunomoduladoras mais específicas, abordagens celulares e estratégias baseadas em nanotecnologia para otimizar a resposta terapêutica. Diante da gravidade da SVKH e de seu impacto funcional, este estudo tem como objetivo revisar os mecanismos autoimunes envolvidos, os sinais clínicos, os métodos diagnósticos e as estratégias terapêuticas disponíveis, além de explorar novos horizontes para o manejo da enfermidade.

## METODOLOGIA

Este é um estudo qualitativo exploratório que busca analisar as abordagens terapêuticas, avanços científicos e perspectivas futuras no manejo da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH). Para isso, foi realizada uma revisão da literatura, método que possibilita a organização e a análise dos achados de diferentes estudos, proporcionando uma visão abrangente do tema a partir de pesquisas independentes.

A estratégia de busca e seleção de artigos incluiu a consulta a bases de dados de livre acesso, como SciELO, PubMed e Google Scholar, com pesquisas realizadas no mês de janeiro de 2025. Os critérios de inclusão contemplaram publicações disponíveis na

íntegra, com resumos acessíveis para análise, publicadas em português, inglês ou espanhol e que apresentassem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada”, “uveíte autoimune”, “tratamento imunossupressor”, “terapias biológicas” e “fisiopatologia da SVKH”. Foram excluídos estudos que não atendiam aos critérios estabelecidos ou que abordassem a doença de forma superficial, sem contribuições significativas para o objetivo desta pesquisa.

Após a seleção inicial, os artigos foram analisados de maneira criteriosa, priorizando aqueles que melhor respondiam à questão central do estudo. Com base nessa análise comparativa, foi elaborado um artigo que sintetiza as principais evidências disponíveis na literatura sobre os mecanismos imunopatogênicos, métodos diagnósticos, tratamentos convencionais e novas perspectivas terapêuticas para a SVKH, possibilitando uma reflexão crítica acerca dos desafios e avanços no manejo dessa condição autoimune.

## FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS AUTOIMUNES

A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) é uma afecção inflamatória multissistêmica que compromete predominantemente os tecidos pigmentados do organismo, incluindo as estruturas oculares, o sistema nervoso central, a pele e o ouvido interno. Sua fisiopatologia é intrincada e envolve uma resposta autoimune mediada por linfócitos T contra melanócitos, resultando em uma inflamação granulomatosa disseminada. A enfermidade evolui por distintos estágios clínicos, abrangendo uma fase prodrômica com manifestações neurológicas inespecíficas, seguida pelo estágio uveítico, caracterizado por inflamação ocular bilateral intensa. Posteriormente, instala-se a fase crônica, marcada por despigmentação cutânea e capilar, incluindo vitiligo e poliose, enquanto a fase recorrente pode se manifestar com episódios inflamatórios intermitentes, ocasionando deterioração ocular progressiva caso não haja uma intervenção terapêutica eficaz (MOTA, L. A. A.; SANTOS, A. B., 2010).

O mecanismo patogênico da SVKH está fortemente relacionado à autoimunidade direcionada contra抗ígenos dos melanócitos. Evidências sugerem que a ativação inicial pode ser precipitada por fatores ambientais, como infecções virais, em indivíduos geneticamente predispostos. Diversos estudos apontam uma correlação com alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), especialmente o HLA-DR4 e HLA-DRB1\*0405, que parecem conferir um risco aumentado para o desenvolvimento da doença. Essa predisposição genética, aliada a um fator desencadeante, pode deflagrar uma cascata de eventos imunoinflamatórios, culminando na destruição dos melanócitos por mecanismos mediados por células T (DAMICO, F. M. et al., 2009).

A imunopatogênese da SVKH envolve primordialmente a ativação de linfócitos T auxiliares (Th1 e Th17), que estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferon- $\gamma$ , interleucina-17 (IL-17) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Essas citocinas

desencadeiam uma resposta inflamatória exacerbada, resultando em infiltração celular nos tecidos pigmentados e formação de granulomas epitelioides. O processo inflamatório persistente leva à destruição progressiva dos melanócitos, culminando nas manifestações clínicas da patologia. No âmbito ocular, essa resposta imunológica culmina em uveíte granulomatosa severa, com descolamento seroso de retina, papilita e vitrite, podendo progredir para complicações irreversíveis, como glaucoma secundário e atrofia do nervo óptico (COSTA, G. S. F. et al., 2018).

Outro aspecto relevante da fisiopatologia da SVKH é a participação da imunidade humoral. Pesquisas relatam a presença de autoanticorpos contra proteínas associadas aos melanócitos, embora sua relevância exata na patogênese ainda não esteja completamente esclarecida. A interação entre imunidade celular e humoral sugere um mecanismo complexo de lesão tecidual, no qual a citotoxicidade mediada por células T CD8+ é potencializada por mecanismos de citotoxicidade dependente de anticorpos. Essa interação imunológica multifatorial pode contribuir para a persistência da inflamação e para a dificuldade no controle da doença, exigindo estratégias terapêuticas que englobem imunomodulação eficiente (DAMICO, F. M. et al., 2009).

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A SVKH apresenta um quadro clínico bem caracterizado, evoluindo em quatro estágios distintos: prodrômico, uveítico, crônico e recorrente. O estágio prodrômico, que antecede o comprometimento ocular significativo, manifesta-se por sintomas sistêmicos inespecíficos, como febre, cefaleia intensa, fadiga, mialgia e mal-estar generalizado. Podem ocorrer manifestações neurológicas, incluindo sinais meníngeos, como rigidez cervical e fotofobia, compatíveis com meningite asséptica. Além disso, alguns pacientes apresentam comprometimento auditivo, manifestando-se como tinnitus, hiperacusia e disacusia neurosensorial, podendo também apresentar vertigem devido ao envolvimento do sistema vestibulococlear (FERREIRA, M. C. et al., 2020).

A fase uveítica é o período de maior impacto visual, caracterizando-se por uma uveíte granulomatosa bilateral intensa. A inflamação ocular leva ao descolamento seroso de retina multifocal, ocasionando sintomas como diminuição da acuidade visual, escotomas centrais, dor ocular, hiperemia conjuntival e fotofobia acentuada. Sem uma intervenção terapêutica apropriada, esse estágio pode evoluir para complicações irreversíveis, incluindo catarata subcapsular posterior, glaucoma secundário e atrofia óptica progressiva. A intensidade da inflamação e o ritmo de progressão variam entre os indivíduos, tornando fundamental o diagnóstico precoce para minimizar danos estruturais (COSTA, G. S. F. et al., 2018).

A transição para a fase crônica ocorre com a resolução parcial da inflamação ocular, mas pode resultar em alterações dermatológicas e capilares. O comprometimento cutâneo e dos cabelos ocorre devido à destruição dos melanócitos extraoculares, manifestando-

se por vitiligo, poliose (despigmentação de cílios e sobrancelhas) e alopecia. Essas manifestações podem surgir meses após a fase uveítica e, frequentemente, tornam-se permanentes. Além disso, há relatos de sequelas neurosensoriais tardias em alguns pacientes (MOTA, L. A. A.; SANTOS, A. B., 2010).

A fase recorrente caracteriza-se por episódios inflamatórios intermitentes, predominantemente oculares, que podem ocasionar deterioração progressiva da função visual caso o controle imunológico não seja adequado. A gravidade e a frequência dos surtos variam, sendo comum a necessidade de ajustes terapêuticos para evitar complicações irreversíveis (COSTA, G. S. F. et al., 2018).

O diagnóstico da SVKH é eminentemente clínico, baseado em critérios diagnósticos estabelecidos, os quais incluem uveíte granulomatosa bilateral, sintomas neurológicos ou auditivos e ausência de histórico de trauma ocular ou infecção. Exames complementares são cruciais para confirmar o diagnóstico e monitorar a progressão da doença. A angiofluoresceinografia revela múltiplos focos de hiperfluorescência e difusão sub-retiniana, compatíveis com descolamento seroso de retina. A tomografia de coerência óptica (OCT) evidencia espessamento da coroide e acúmulo de fluido sub-retiniano, sendo um exame indispensável para avaliar a resposta ao tratamento. A análise do líquido cefalorraquidiano na fase aguda pode demonstrar pleocitose linfocitária transitória, reforçando a suspeita diagnóstica. Já a ultrassonografia ocular auxilia na identificação do espessamento da coroide e na monitorização da inflamação intraocular (COSTA, G. S. F. et al., 2018).

A pesquisa de marcadores genéticos, como a presença do HLA-DRB1\*0405, pode ser útil na identificação de indivíduos predispostos, embora não seja um critério obrigatório para o diagnóstico. O diagnóstico diferencial inclui patologias como sarcoidose, linfoma intraocular e infecções sistêmicas, que devem ser criteriosamente excluídas. O reconhecimento precoce da SVKH e a instituição de um tratamento imunossupressor adequado são fundamentais para reduzir o risco de sequelas visuais permanentes e otimizar os desfechos clínicos (MOTA, L. A. A.; SANTOS, A. B., 2010).

## TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) representa um desafio significativo na prática clínica, exigindo uma intervenção precoce e energética para modular a resposta imunológica exacerbada e prevenir sequelas oculares irreversíveis. O tratamento de primeira linha baseia-se na administração de corticosteroides sistêmicos, com a prednisona sendo a principal opção inicial, geralmente prescrita em uma dosagem de 1 a 2 mg/kg/dia. A redução progressiva da dose ocorre ao longo de um período de 6 a 12 meses, visando minimizar a probabilidade de recidivas e os efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado. Em quadros clínicos de maior gravidade ou de progressão acelerada, recomenda-se a utilização de metilprednisolona intravenosa em regime de pulsoterapia (1 g/

dia por três a cinco dias), o que possibilita uma supressão inflamatória mais rápida e eficaz. A avaliação contínua da resposta ao tratamento é indispensável para ajustar as condutas terapêuticas conforme necessário, assegurando uma redução segura da medicação sem comprometer o controle da inflamação (CARNEIRO, S. G. *et al.*, 2008).

Nos casos em que há resistência ao tratamento inicial ou quando se pretende atenuar os efeitos adversos dos corticosteroides, a introdução de imunossupressores torna-se imprescindível. Nesse contexto, os inibidores da calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimus, têm se mostrado altamente eficazes na modulação da resposta imune. Alternativamente, antimetabólicos como a azatioprina, o micofenolato de mofetila e o metotrexato desempenham um papel fundamental no controle da inflamação, proporcionando uma opção terapêutica de longo prazo com menor toxicidade em comparação aos corticosteroides. Em situações particularmente refratárias, agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, podem ser indicados, embora seu emprego seja reservado para circunstâncias de inflamação severa que não responderam a estratégias convencionais (BRESSAN, A. L. *et al.*, 2010).

A incorporação de terapias biológicas ao arsenal terapêutico da SVKH trouxe novas possibilidades, sobretudo para os casos que não apresentam resposta satisfatória às intervenções tradicionais. Os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a exemplo do infliximabe e do adalimumabe, têm demonstrado uma capacidade significativa de suprimir a inflamação ocular persistente, reduzindo a necessidade de corticosteroides e seus efeitos indesejáveis. Da mesma forma, inibidores da interleucina-6, como o tocilizumabe, surgem como alternativas promissoras, atuando diretamente na regulação da resposta inflamatória sistêmica. Outra opção inovadora é o rituximabe, um anticorpo monoclonal direcionado contra os linfócitos B, cujos mecanismos de ação vêm sendo progressivamente esclarecidos, permitindo um controle mais eficaz da doença em pacientes com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. Essas abordagens representam um avanço considerável rumo a um manejo mais personalizado, levando em consideração o perfil imunológico individual de cada paciente para otimizar os resultados terapêuticos e minimizar efeitos colaterais (LOPERA, A.; MEJÍA-VALLEJO, J.; CUEVAS, M., 2014).

As complicações crônicas da SVKH, como o glaucoma secundário e a formação de membranas epirretinianas, demandam acompanhamento oftalmológico minucioso e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas para preservar a função visual. O aumento da pressão intraocular decorrente da corticoterapia prolongada pode requerer o uso de agentes hipotensores oculares para prevenir danos estruturais irreversíveis ao nervo óptico. Além disso, a reabilitação visual deve ser integrada ao plano terapêutico, pois a inflamação prolongada pode levar a alterações permanentes na arquitetura retiniana, comprometendo a acuidade visual. O monitoramento clínico e a realização periódica de exames complementares, como tomografia de coerência óptica e angiografia fluoresceínica,

são essenciais para avaliar a progressão da enfermidade e ajustar a conduta terapêutica conforme necessário (CARNEIRO, S. G. et al., 2008).

O tratamento da SVKH continua a evoluir com a incorporação de novas estratégias terapêuticas que combinam imunomoduladores convencionais e agentes biológicos inovadores. A abordagem multidisciplinar é indispensável, envolvendo oftalmologistas, reumatologistas e imunologistas para garantir um controle adequado da inflamação tanto ocular quanto sistêmica. Pesquisas futuras devem se concentrar na identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento, permitindo uma maior personalização da terapia e aprimoramento dos protocolos terapêuticos. À medida que novas terapias emergem, o foco permanece na busca por intervenções mais eficazes e seguras, com o objetivo de maximizar os benefícios clínicos e minimizar os riscos associados ao tratamento prolongado da SVKH (MOTA, L. A. A.; SANTOS, A. B., 2010).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

O progresso contínuo na compreensão da fisiopatologia da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) tem impulsionado o aprimoramento de estratégias terapêuticas inovadoras, trazendo perspectivas promissoras para um tratamento cada vez mais individualizado e eficiente. Uma das principais vertentes das pesquisas atuais concentra-se na identificação de biomarcadores imunológicos capazes de prever a resposta ao tratamento e possibilitar a categorização dos pacientes conforme seu perfil inflamatório, permitindo um manejo mais personalizado. Nesse contexto, a avaliação de citocinas e mediadores da regulação imunológica tem se revelado uma ferramenta fundamental para elucidar os mecanismos subjacentes à enfermidade e direcionar a seleção dos agentes imunossupressores mais apropriados para cada caso (MISSAKA, R. F. B. G., 2023).

Além disso, os avanços no campo das terapias biológicas vêm expandindo as opções terapêuticas disponíveis, com novos inibidores de interleucinas e anticorpos monoclonais voltados para alvos específicos do sistema imune. A inibição de vias inflamatórias alternativas, como os bloqueadores da interleucina-17 e interleucina-23, tem sido investigada como uma alternativa promissora para indivíduos que não respondem ao tratamento convencional, fornecendo novas possibilidades terapêuticas além dos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e da interleucina-6. Simultaneamente, a terapia celular desponta como uma abordagem inovadora para o controle da SVKH, com estudos preliminares avaliando a aplicação de células-tronco mesenquimais na modulação da resposta autoimune e na recuperação tecidual de lesões oculares crônicas (CHI, W. et al., 2007).

Outra área de grande interesse é a utilização da nanotecnologia na administração de medicamentos, possibilitando uma entrega mais específica dos fármacos nos focos inflamatórios, reduzindo os efeitos adversos sistêmicos e otimizando a resposta terapêutica. Ademais, a incorporação da inteligência artificial na prática médica tem o

potencial de transformar significativamente o diagnóstico e o monitoramento da SVKH, com algoritmos avançados sendo desenvolvidos para processar exames de imagem e identificar precocemente sinais de progressão da patologia, permitindo intervenções clínicas mais oportunas, assim como já implementado em outras patologias (CARMO, D. R., 2021).

Com o avanço da medicina de precisão, a tendência é que o tratamento da SVKH evolua para estratégias cada vez mais adaptadas às particularidades genéticas e imunológicas individuais de cada paciente, minimizando a necessidade de imunossupressão sistêmica e seus potenciais efeitos adversos. No entanto, para que essas inovações sejam efetivamente incorporadas à prática clínica, são indispensáveis estudos rigorosos que comprovem sua eficácia e segurança a longo prazo, bem como a ampliação do acesso a essas tecnologias em diferentes cenários socioeconômicos.

Dessa maneira, as perspectivas futuras para o manejo da SVKH são altamente promissoras, configurando um panorama em que o controle da doença poderá ser alcançado de forma mais eficiente e com menor impacto na qualidade de vida dos pacientes, graças à convergência entre descobertas científicas, avanços tecnológicos e personalização terapêutica.

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH) representa uma condição inflamatória complexa, na qual a resposta autoimune dirigida contra os melanócitos resulta em inflamação ocular severa e manifestações sistêmicas. A identificação precoce e a instituição de um regime imunossupressor adequado são fundamentais para prevenir sequelas irreversíveis, especialmente no sistema visual. A terapia convencional baseia-se no uso de glicocorticoides sistêmicos como primeira linha de tratamento, frequentemente combinados com imunossupressores e, nos casos resistentes, terapias biológicas que bloqueiam vias inflamatórias específicas.

Avanços recentes no entendimento da imunopatogênese da SVKH abriram novas possibilidades terapêuticas, incluindo a identificação de biomarcadores para personalização do tratamento, o uso de células-tronco mesenquimais para regeneração tecidual e o desenvolvimento de nanopartículas para entrega seletiva de fármacos. Entretanto, apesar desses avanços, ainda há desafios na incorporação dessas estratégias à prática clínica, tornando necessária a realização de estudos clínicos robustos que comprovem sua eficácia e segurança em longo prazo.

Diante desse cenário, torna-se essencial a adoção de uma abordagem interdisciplinar para o manejo da SVKH, envolvendo especialistas em oftalmologia, reumatologia e imunologia, com o intuito de garantir um controle mais eficaz da inflamação e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. O avanço contínuo das pesquisas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas sinalizam um futuro promissor para o tratamento da

SVKH, com a perspectiva de reduzir sua morbidade e otimizar a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa enfermidade debilitante.

## REFERÊNCIAS

BRESSAN, A. L. et al. Imunossupressores na Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010.

CARMO, D. R. Desenvolvimento e Caracterização de Nanopartículas Poliméricas Destinadas ao Tratamento da Toxoplasmose Ocular. **Repositório UFOP**, 2021.

CARNEIRO, S. G. et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: Revisão de Literatura. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v. 12, n. 3, p. 419-425, 2008.

CHI, W. et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 119, n. 5, p. 1218-1224, 2007.

COSTA, G. S. F. et al. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: Avaliação da fase da doença na qual os pacientes recebem o primeiro atendimento em serviço especializado. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 77, n. 2, p. 85-88, 2018.

DAMICO, F. M. et al. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Arquivos Brasileiro de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 413-420, 2009.

FERREIRA, M. C. et al. Achados audiológicos na Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. **CoDAS**, v. 32, n. 5, 2020.

LOPERA, A.; MEJÍA-VALLEJO, J.; CUEVAS, M. Vogt-Koyangi-Harada en Fase Crónica y Terapia Biológica: Reporte de cuatro casos. **Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología**, v. 47, n. 3, p. 241-248, 2014.

MISSAKA, R. F. B. G. Estudo dos achados na tomografia de coerência óptica na doença de Vogt-Koyanagi-Harada e de suas associações como biomarcadores de prognóstico. **Biblioteca digital USP**, 2023.

MOTA, L. A. A.; SANTOS, A. B. Síndrome de vogt-koyanagi-harada e o seu acometimento multissistêmico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 590-595, 2010.