

SUPERINFECÇÃO PELO HIV-1: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA

HIV-1 SUPERINFECTION: A BRIEF LITERATURE REVISION

Alberto Saraiva Tibúrcio¹, Roberto S Salles², Felipe DL Passos³

RESUMO

Introdução: a superinfecção pelo HIV-1 pode ocorrer com cepas do mesmo subtipo (intrassubtipo), com cepas de subtipos diferentes (intersubtipo) do grupo M, entre os diferentes grupos (M, N, O) e com o HIV-2. A real incidência da superinfecção é incerta, pois depende de fatores ligados ao hospedeiro, ao agente infeccioso, ao tipo de estudo e a metodologias empregadas para a detecção do fenômeno. **Objetivo:** responder aos seguintes quesitos: Quais são as evidências da existência da superinfecção pelo HIV-1? Em qual momento a superinfecção ocorre? Sob que condições uma superinfecção pode ocorrer? Quais as consequências de uma superinfecção para uma pessoa já portadora do HIV-1 e para a saúde pública? **Métodos:** levantamento bibliográfico de artigos publicados em periódicos científicos, disponíveis *on-line*, localizados pelo PubMed, Medscape, SciELO e Lilacs sobre o tema reinfeção/superinfecção pelo HIV-1, no período de 2000 a 2010. Os artigos utilizados como referência abordam aqueles quesitos elencados pelo autor nos Objetivos. **Resultados:** quatro estudos procuraram avaliar o momento da superinfecção, a qual ocorreu durante a infecção aguda ou após o estabelecimento da resposta imunitária; houve correlação entre elevação súbita de carga viral e superinfecção em dois estudos; três estudos mostraram que a resposta imune à primoinfecção não foi suficiente para proteger contra a reinfeção; um estudo verificou que coinfeção e superinfecção tinham pior prognóstico. **Conclusão:** a incidência de reinfeções e o surgimento de recombinações são bem evidenciados pelas técnicas atuais de biologia molecular. Reinfeções já foram evidenciadas tanto na fase inicial quanto em fase mais avançada da infecção pelo HIV-1. Mais fatores inerentes aos indivíduos e ao HIV-1 precisam ser investigados para determinar com maior exatidão as condições que propiciam a reinfeção. A recombinação, com aumento da patogenicidade viral, é a consequência mais temida da superinfecção.

Palavras-chave: HIV-1, HIV, aids, DST, superinfecção, recombinação, revisão

ABSTRACT

Introduction: the HIV-1 superinfection can occur with strains of the same subtype (intrassubtype), with strains of different subtypes (intersubtype) in group M, between different groups (M, N, O) and with HIV-2. The true incidence of superinfection is uncertain because it depends on factors related to the host, the infectious agent, the type of study and methodologies used to detect the phenomenon. **Objective:** answer the following questions: What is the evidence of the existence of HIV-1 superinfection? At what time does superinfection occur? Under what conditions can superinfection occur? What are the consequences of superinfection for a person already carrying the HIV-1 and for the Public Health? **Methods:** bibliography of articles published in scientific journals available online, located by PubMed, Medscape, SciELO and Lilacs on the subject of re-infection / superinfection by HIV-1 in the period between 2000 and 2010. The articles used as reference address those questions listed by the author in the Objective. **Results:** four studies have attempted to assess the time of superinfection, which occurred during the acute infection or after the establishment of immune responses; there was correlation between sudden elevation of viral load and superinfection in two studies; three studies showed that the immune response to primary infection was not sufficient to protect against reinfection; a study has found that coinfection and superinfection had a worse prognosis. **Conclusion:** the incidence of reinfection and the appearance of recombination are well evidenced with the current techniques of molecular biology. Reinfections have been shown both in the initial stage and in the later stages of the HIV-1 infection. More factors related to individuals and to HIV-1 need to be investigated to determine more precisely the conditions that lead to reinfection. Recombination, with increase of the viral pathogenicity, is the most feared consequence of superinfection.

Keywords: HIV-1, HIV, aids, STD, superinfection, recombination, review

INTRODUÇÃO

Muitas infecções virais podem resultar em imunidade duradoura, protegendo o organismo infectado contra infecções subsequentes pelo mesmo vírus. No entanto, para outras infecções virais a ocorrência de superinfecções é possível¹. Em 2000, quando ainda nos perguntávamos se a superinfecção pelo HIV-1 seria um mito ou uma realidade, já havia uma preocupação por parte dos pesquisadores sobre os possíveis malefícios de uma segunda infecção com uma cepa mais virulenta, ocasionando uma progressão mais rápida da doença¹.

A superinfecção com o HIV-1 ocorre quando um indivíduo infectado com uma cepa de HIV-1 é reinfectado por uma segunda cepa heteróloga, a partir de um indivíduo diferente, após ter ocorrido a soroconversão²⁻⁴. Existem estudos publicados de indivíduos duplamente infectados com o HIV-1 e o HIV-2, com duas cepas de HIV-1 pertencentes a diferentes grupos (M, N ou O), com cepas pertencentes a diferentes subtipos do grupo M e com diferentes cepas do mesmo subtipo⁵.

A incidência da superinfecção tem variado entre 0 a 5% ao ano em diversos estudos empreendidos. Alguns fatores podem influenciar nesta incidência: diferenças no tipo de estudo (apenas extenso e cuidadoso *follow-up* pode detectar os casos de reinfeção) e na metodologia empregados, frequência de reexposições e características dos vírus estudados, proximidade genômica das cepas virais (a superinfecção intrassubtipo é mais difícil de detectar), a presença ou não de uma resposta imuno específica ao HIV-1 no momento de exposição ao segundo vírus²⁻⁷.

Ainda a respeito da incidência, ao comentar o estudo de caso apresentado por Jost⁹, Goulder e Walker perguntam-se se aquele caso não seria apenas a ponta do *iceberg*, sendo que a superinfecção seria um evento frequente e que poderia explicar a presença de vírus recombinantes em diferentes regiões do mundo⁶.

Os termos reinfeção e superinfecção muitas vezes são utilizados de forma indistinta na literatura²⁻⁷. Mas, à parte a correta denominação do fenômeno, a preocupação maior recai sobre as dificuldades impostas pelas reinfeções na confecção de vacinas², ou ainda, pela possibilidade de aquisição de uma cepa viral com genes de resistência a medicamentos^{8,9}.

Atualmente, diversos são os estudos publicados que demonstram a existência da reinfeção, embora ainda permaneça indefinida a frequência com que ela ocorra na população^{2,4,10-13}. Longe

¹Adjunto ao Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias – Instituição: Hospital Central do Exército – Rio de Janeiro.

²Professor associado da Disciplina de Virologia do Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

³Mestrando do Curso de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

de querer esgotar o assunto sobre reinfecção/superinfecção pelo HIV-1, os autores do presente artigo pretendem colocar o foco de atenção sobre aspectos práticos acerca do tema, à luz dos conhecimentos atuais.

OBJETIVO

O presente artigo tem por objetivo responder aos quesitos expostos a seguir através de uma revisão da literatura sobre superinfecção. Quais são as evidências da existência da superinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo-1 (HIV-1)? Em qual momento ela ocorre? Sob que condições uma superinfecção pode ocorrer? Quais são as consequências de uma superinfecção para uma pessoa já portadora do HIV-1?

MÉTODOS

Levantamento bibliográfico de artigos publicados em periódicos científicos, disponíveis *on-line*, localizados pelo PubMed^a, Medscape^b, SciELO e Lilacs sobre o tema “reinfecção/superinfecção pelo HIV-1”, no período de 2000 a 2010. Os artigos utilizados como referência abordam os quesitos elencados previamente pelo autor, sobre os quais se pretende discorrer.

RESULTADOS

Dentre os 14 artigos selecionados pelo autor sobre “superinfecção”, oito deles eram estudos de casuística e estão representados no **Quadro 1**. Os resultados dos oito estudos foram publicados entre os anos de 2002 e 2007. Os tipos de estudos empreendidos foram estudo de caso (um), retrospectivo (dois), transversal (um) e prospectivo (quatro).

Quatro estudos procuraram avaliar o momento da superinfecção^{2,7,10,11}. Estes estudos mostraram que a superinfecção pode ocorrer durante a infecção aguda^{2,7} ou após o estabelecimento da resposta imunitária^{2,7,10,11}. Outro estudo não encontrou casos de superinfecção após infecção inicial estabelecida¹⁴. Três estudos chamaram a atenção para a elevação súbita de carga viral como indício de possível superinfecção⁹⁻¹¹. Um destes estudos não conseguiu distinguir entre superinfecção ou seleção de HIV preexistente que coinfectava o paciente⁹.

Três estudos mostraram que a resposta imune à primoinfecção não foi suficiente para proteger contra a reinfecção^{2,10,12}. Dois des-

tes estudos destacam que o uso de terapia antirretroviral (TARV) pode influenciar na resposta imunológica^{10,12} e a fraca resposta com anticorpos neutralizantes favorece a superinfecção¹². No terceiro estudo, a TARV não influenciou na resposta imunológica, pois nenhuma das 36 pacientes ainda estava fazendo uso de medicação ao tempo da superinfecção².

Um dos estudos verificou que quatro casos de coinfeção e um de superinfecção evoluíram de maneira mais acelerada para forma clínica (aids) ou para CD4 menor que 200/mm³, em relação aos demais casos acompanhados⁵.

DISCUSSÃO

Elevações súbitas e significativas na carga viral plasmática, de forma inesperada, em pacientes que não estão fazendo uso de TARV, podem estar associadas a superinfecção pelo HIV-1¹⁰⁻¹¹. Uma superinfecção pode ser a causa de falha virológica (com elevação da carga viral plasmática maior que 1,0 log em período menor que 1 mês) em pacientes em com boa adesão à TARV e que vinham mantendo viremia indetectável⁹. Outras causas para elevações de carga viral seriam a interrupção da TARV, infecções oportunistas e outros tipos de infecções (p. ex., sexualmente transmissíveis e respiratórias), vacinações e a própria progressão da retrovirose¹¹. Entretanto, nem todos os casos comprovados de superinfecção se manifestam com elevações da carga viral plasmática².

Na investigação de um possível caso de superinfecção, deve-se considerar como fatores preditivos de reinfecção a manutenção de práticas sexuais desprotegidas e um nível elevado de prevalência da infecção pelo HIV na população¹¹. Por outro lado, uma ampla resposta humoral com anticorpos neutralizantes (NAbs) para o HIV-1, e também o uso da TARV, podem conferir proteção contra a superinfecção¹¹. No entanto, nem mesmo o uso da TARV garante proteção total, caso a cepa viral reinfecante seja resistente aos medicamentos em uso¹³.

Como evidenciar a superinfecção

Estudos que detectam cepas ou subtipos diferentes daqueles que causam a primoinfecção utilizam análise filogenética baseada no sequenciamento e na análise dos genes que codificam a transcriptase reversa¹⁰, a protease¹⁰, os genes *gag*¹⁰, *pol*⁵ e *env*^{5,10} do HIV-1, em plasma colhido no início do estudo e posteriormente, para fins de pareamento⁵. Quanto mais regiões do genoma do HIV-1 são sequenciadas, maior a sensibilidade da análise filogenética na detecção de casos de superinfecção².

A técnica de análise filogenética requer uma clonagem prévia da nova população viral infectante, o que exige uma quantidade mínima desta nova população sobre a população total de vírus. Quantidades mínimas indetectáveis de vírus reinfecante, não permitindo o achado de sequências virais desta cepa entre os clones examinados, podem resultar em frequência subestimada de reinfecção^{7,11,14}.

Superinfecções intersubtipos (A-J), são as mais frequentemente descritas porque os diferentes subtipos (**Figura 1**) diferem entre si, tanto quanto 30% em relação à sequência do gene *env* e acima de 15% em relação à sequência do gene *gag*, e assim as diferenças são mais facilmente detectadas^{4,6,13}.

Quadro 1 – Alguns estudos sobre superinfecção publicados na literatura.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Número de Reinfecções/ Número de Pacientes
Jost, 2002	Estudo de caso	1/1
Chakraborty <i>et al.</i> , 2003	Retrospectivo	1/8
Chakraborty <i>et al.</i> , 2004	Prospectivo	0/28
Gottlieb <i>et al.</i> , 2004	Retrospectivo	1/64
Chohan <i>et al.</i> , 2005	Prospectivo	3/20
Smith <i>et al.</i> , 2006	Prospectivo	3/14
Piantadosi <i>et al.</i> , 2007	Prospectivo	7/36
Jurriaans <i>et al.</i> , 2008	Transversal	2/14

^a Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acessado em: 30/06/2010.

^b Disponível em: <<http://www.medscape.com>>. Acessado em: 30/06/2010.

A **Figura 2** evidencia um caso de superinfecção intrassubtipo B^{4,10}. Logo após o diagnóstico da infecção primária, o paciente iniciou uso de antirretrovirais (ARV). Fez duas interrupções de tratamento, sendo que durante a segunda interrupção houve contato sexual desprotegido, com elevação da carga viral. No plasma, houve uma substituição do vírus “A” pelo “B”. Nas células mononucleares de sangue periférico (PBMC), ocorreu um *mix* dos dois vírus. Antes da superinfecção, apenas o vírus “A” estava presente no plasma e nas PBMC.

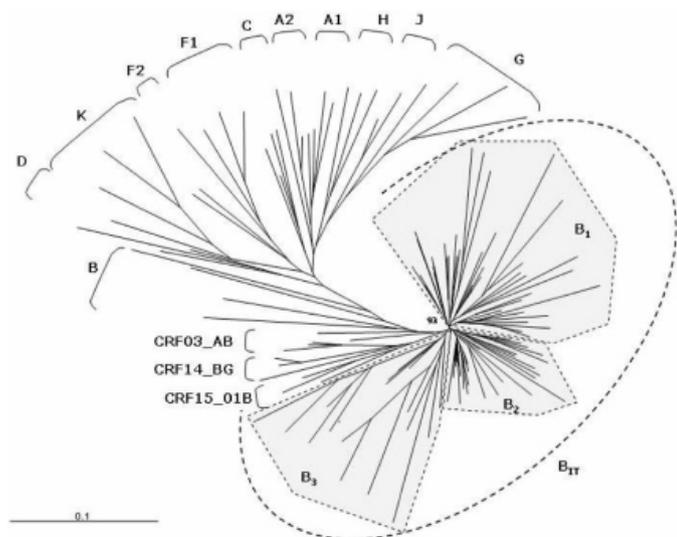


Figura 1 – Subtipos do HIV (Fonte: <http://www.retrovirology.com/content/figures/1742-4690-4-34-4-l.jpg>).

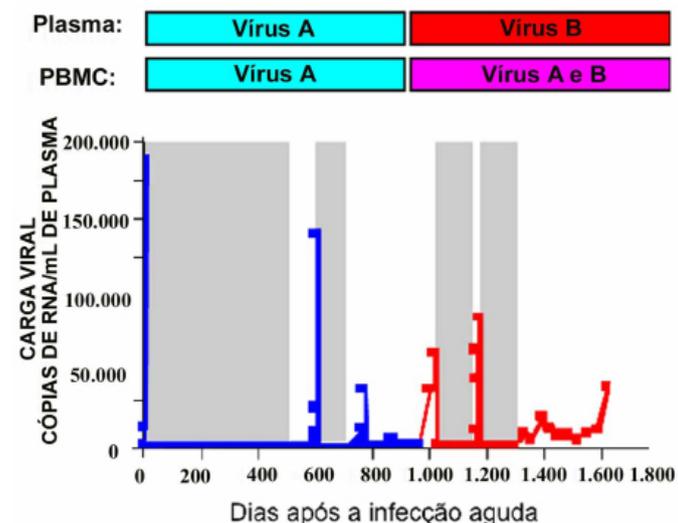


Figura 2 – Evidência de uma superinfecção intrassubtipo B. (Fonte: Allen TM, Altfeld M⁴.)

Tanto nas superinfecções intersubtipo quanto nas intrassubtipo, os relatos de casos indicam que a infecção natural pelo HIV-1 não necessariamente induz imunidade protetora^{2,4}.

Momento em que ocorre a superinfecção

Para Blackard *et al.*, a superinfecção pode resultar da passagem simultânea de múltiplos vírus diferentes durante um único episódio de transmissão, ou da passagem sequencial de diferentes vírus durante vários episódios de transmissão⁸. Pode ser observa-

do que, para estes autores, o conceito de superinfecção está mais relacionado ao que ocorre em nível intracelular⁸. Outros autores entendem a superinfecção como uma sequência de infecções, em momentos diferentes (reinfecções)²⁻⁴.

Considerando a reinfecção pelo HIV-1 ocorrendo em diferentes momentos, parece haver um período (janela) de suscetibilidade de aproximadamente 3 anos a partir da primoinfecção³. Chohan *et al.* descrevem três casos de reinfecção ocorrendo num período médio de 355 dias, quando seria de se esperar que a resposta imunológica específica já estivesse desenvolvida⁷.

Através de metodologia envolvendo análises filogenéticas em pacientes recém-infectados (até 1 ano) e com histórico de exposição (sexo desprotegido), Marcus *et al.* estimaram que a incidência de infecções sequenciais pelo HIV-1 durante o primeiro ano da primoinfecção pode alcançar até 8%³. Por outro lado, estes pesquisadores não encontraram evidências de superinfecção em indivíduos na fase crônica da retrovirose³.

Chakraborty *et al.*, não tendo encontrado evidências de reinfecção em 14 casais sorocordantes acompanhados na fase crônica por um período de 1 a 4 anos, acharam mais plausível que a superinfecção fosse restrita a um curto período de tempo durante a infecção primária¹⁴.

Deve-se observar que a demonstração sequencial de diferentes cepas/subtipos de HIV-1 pode refletir aquisição sequencial (superinfecção), ou dupla infecção concomitante (coinfecção) com expressão sequencial dos vírus, devido à dinâmica da resposta imune³. Para discriminar superinfecção da coinfecção, podem ser utilizados o ensaio de mobilidade heterodúplex, o teste de rastreamento heterodúplex e a análise do grau de polimorfismo⁴.

Condições de ocorrência

A maioria dos casos de superinfecção descritos ocorreu ou durante a primoinfecção, ou nas interrupções estruturadas de tratamento, quando este foi iniciado na primoinfecção pelo HIV-1^{10,12}. Nestas duas situações, tanto a resposta imunológica humoral quanto a mediada por células apresentam-se ainda pouco desenvolvidas contra a infecção viral¹².

O fato de alguns indivíduos soropositivos sofrerem superinfecção, enquanto outros, não, pode refletir deficiências específicas na resposta imune entre os primeiros². Smith *et al.* verificaram que quantidades mínimas ou a ausência de anticorpos neutralizantes (NAbs) constituem fator predisponente à superinfecção¹².

A ocorrência de superinfecção na fase crônica da infecção pelo HIV-1 parece ser menos frequente que na fase inicial e, portanto, menos descrita na literatura. Respostas imunes antivirais, específicas e não específicas, e interferência viral podem constituir mecanismos que bloqueiam uma superinfecção em pacientes infectados na fase crônica³.

Quanto às reinfecções, Chohan *et al.* dizem que o *fitness* de replicação da cepa inicial não influi na ocorrência deste fenômeno. Nos três casos descritos por estes pesquisadores, a resposta imune ao primeiro vírus infectante forneceu pouca proteção contra a infecção por um segundo vírus de subtipo diferente, sendo que ainda é desconhecido se a suscetibilidade à reinfecção depende de serem as cepas virais do mesmo subtipo ou não⁷.

Consequências da superinfecção

Como consequência de uma superinfecção pode haver uma recombinação de material genético entre dois vírus geneticamente distintos durante o processo de transcrição reversa (**Figura 3**) que ocorre no interior de uma mesma célula (**Figura 4**)^{2,4,8,13}.

Ou seja, a superinfecção é condição necessária para que ocorra uma recombinação. Esta, por sua vez, pode produzir cepas com maior virulência, com resistência aos antirretrovirais, com alteração no tropismo celular, e pode também acelerar a progressão da infecção e aumentar a probabilidade de transmissão sexual devido

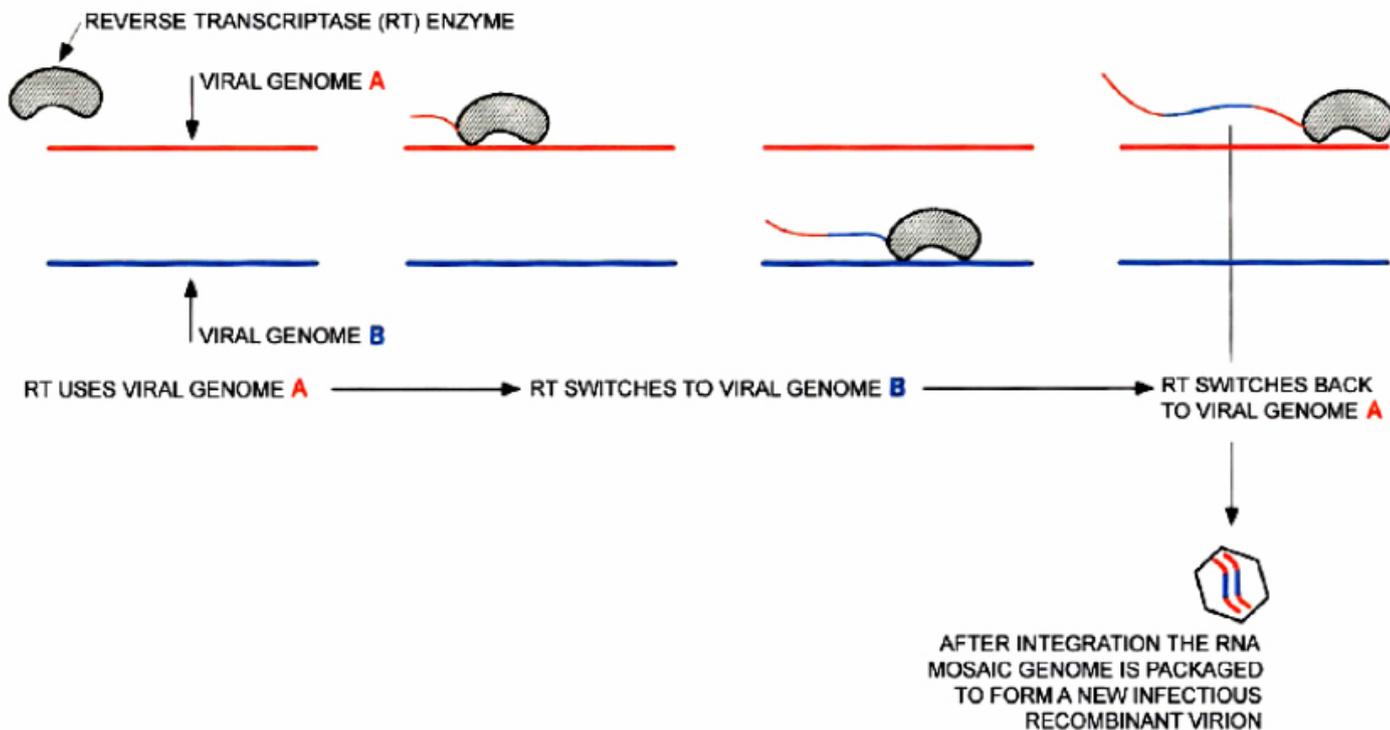


Figura 3 – Recombinação ocorrendo durante a transcrição reversa. (Fonte: Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH.)

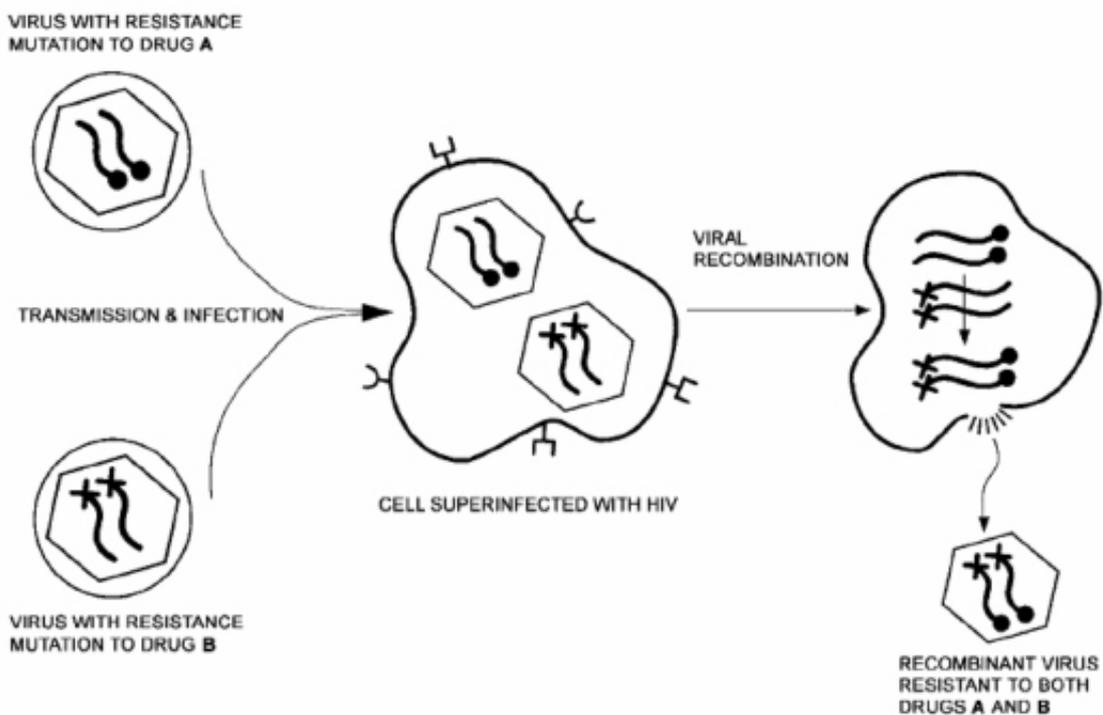


Figura 4 – Recombinação entre duas cepas virais dentro da mesma célula. (Fonte: Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH.)

a uma elevação da carga viral⁸. Recombinações durante a replicação do HIV-1 provavelmente ocorrem com maior frequência do que a geração de mutações pontuais⁴. Atualmente são conhecidas 48 formas recombinantes circulantes do HIV-1 no mundo, sendo três delas descritas no Brasil (**Figuras 5 a 7**)^c.

Quanto à progressão, Gottlieb *et al.* encontraram que pacientes com dupla infecção (duas cepas diferentes), seja por coinfeção ou por superinfecção, apresentavam um maior risco de progressão acelerada para aids (forma clínica ou CD4 menor que 200/mm³) que pacientes com infecção por uma única cepa⁵, conforme mostra a **Figura 8**. Além disso, a associação entre “elevação na carga viral” e “substituição da cepa viral inicial pela reinfecção” sugere

que o *fitness* de replicação viral influencia na evolução clínica da superinfecção².

Estudo publicado em 1995 estimou que 10% das infecções pelo HIV no mundo eram devidas a formas recombinantes^{4,8} e estudos mais recentes mostram que o percentual pode chegar a mais de 20% em alguns países⁸.

No caso de um paciente sob TARV eficaz ser exposto a vírus com resistência fenotípica a medicamentos antirretrovirais, esta cepa mutante teria uma vantagem sobre a cepa selvagem sob controle, causando então falha terapêutica⁹. Esta falha terapêutica associada ao aumento na transmissibilidade é, sem dúvida, a consequência mais temida em termos de saúde pública.

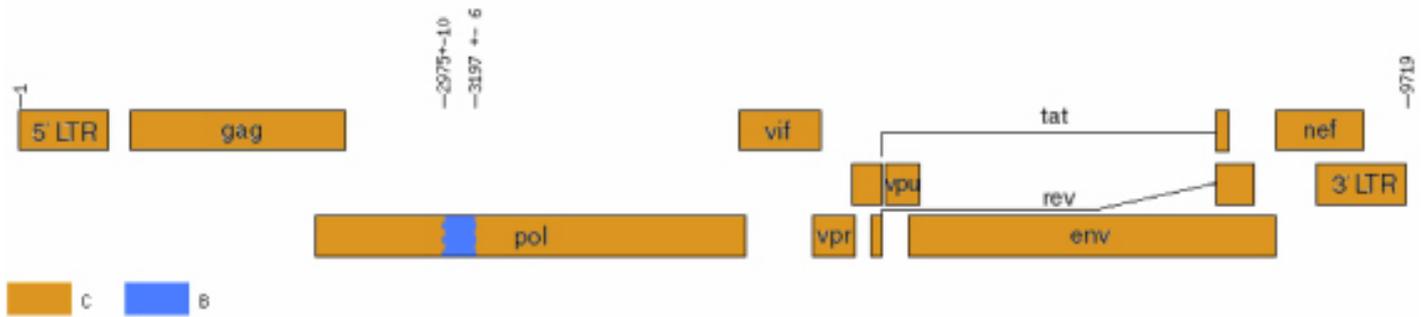


Figura 5 – Forma recombinante CRF31_BC.

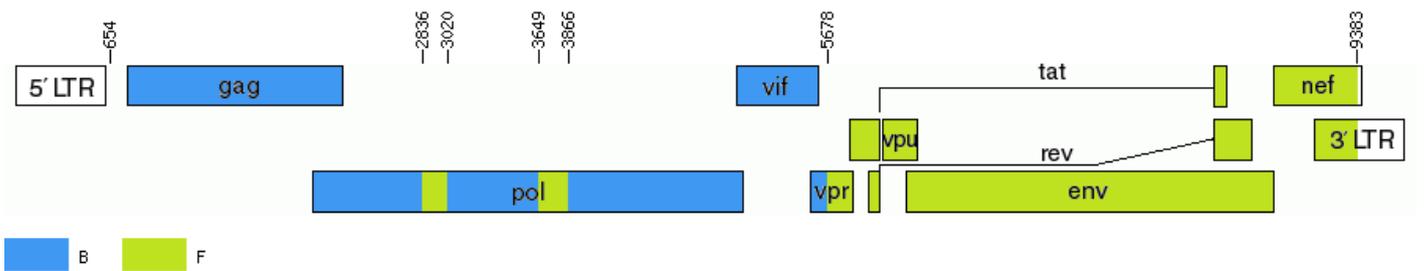


Figura 6 – Forma recombinante CRF39_BF.

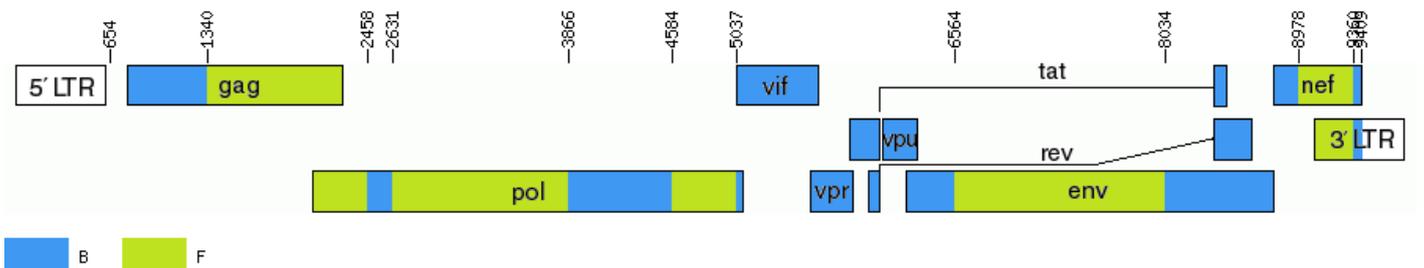


Figura 7 – Forma recombinante CRF40_BF.

^c HIV sequence Database. The Circulating Recombinant Forms (CRFs). Disponível em: <<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>>. Acesso em 11 de julho de 2010.

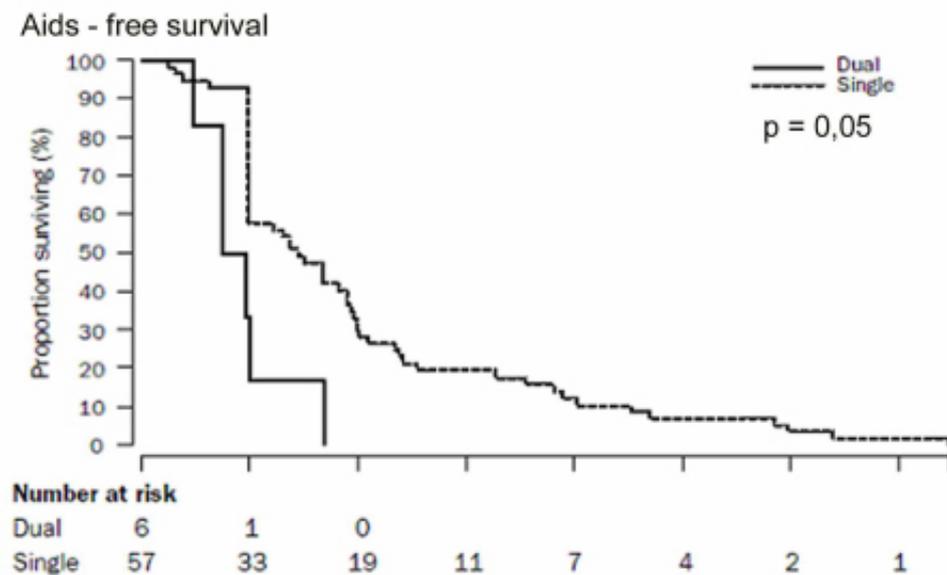


Figura 8 – Progressão para aids conforme número de cepas infectantes. (Fonte: Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F et al.)

CONCLUSÃO

As técnicas atuais de biologia molecular permitem detectar a reinfecção por nova cepa do HIV-1 através de análise filogenética, bem como o surgimento de variantes recombinantes. É necessário examinar a maior proporção possível do genoma do HIV-1, na tentativa de detectar o máximo de superinfecções, evitando uma frequência subestimada do evento.

Quanto ao momento em que a reinfecção ocorre, as evidências disponíveis até o presente apontam para uma incidência maior na fase inicial da retrovirose, quando uma resposta imunitária ainda não está plenamente desenvolvida. Porém, reinfecções em fases mais tardias também já foram detectadas. Estudos prospectivos desde o momento da primoinfecção e por longo período de *follow up* também são necessários para determinar com maior precisão os momentos de reinfecção.

Quantidades mínimas ou ausência de anticorpos neutralizantes foram implicadas em uma suscetibilidade aumentada à reinfecção. Porém, ainda são necessárias futuras investigações e pesquisas de outros fatores inerentes aos pacientes e ao HIV-1.

A recombinação entre cepas virais distintas, com aumento da patogenicidade viral, é a consequência mais temida, tanto em nível individual quanto em termos de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vernazza PL, Bernasconi E, Hirschel B. Mythos oder Realität? Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 1101-4.
2. Piantadosi A, Chohan B, Chohan V, McClelland RS, Overbaugh J. Chronic HIV-1 infection frequently fails to protect against superinfection. PLoS Pathogens 2007; 3(11): 1745-60.
3. Marcus JL, McConnell JJ, Grant RM. HIV superinfections vs dual initial infection: what clinicians and patients should know. Medscape Infectious

Diseases. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/504811>. Acessado em: 07/07/2010.

4. Allen TM, Altfield M. HIV-1 superinfection. J Allergy Clin Immunol 2003; 112 (5): 829-35.
5. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. The Lancet 2004; 363: 619-22.
6. Goulder PJR, Walker BD. HIV-1 superinfection – a word of caution. N Engl J Med 2002; 347(10): 756-8.
7. Chohan B, Lavreys L, Rainwater SMJ, Overbaugh J. Evidence for frequent reinfection with human immunodeficiency virus type 1 of a different subtype. Journal of Virology 2005; 79(16): 10701-8.
8. Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH. Human immunodeficiency superinfection and recombination: current state of knowledge and potential clinical consequences. Clin Infect Dis 2002; 34: 1108-14.
9. Chakraborty B, Kiser P, Rangel HR, Weber J, Mirza M, Marotta ML et al. Can HIV-1 superinfection compromise antiretroviral therapy? AIDS 2003; 18(1): 132-4.
10. Jost S, Bernard MC, Kaiser L, Yerly S, Hirschel B, Samri A et al. A patient with HIV-1 superinfection. N Engl J Med 2002; 347(10): 731-6.
11. Jurriaans S, Kozaczynska K, Zorgdrager F, Steingrover R, Prins JM, van der Kuyl AC et al. A sudden rise in viral load is infrequently associated with HIV-1 superinfection. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 47(1): 69-73.
12. Smith DM, Strain MC, Frost SDW, Pillai SK, Wong JK, Wrin T et al. Lack of neutralizing antibody response to HIV-1 predisposes to superinfection. Virology 2006; 355: 1-5.
13. Blick G, Kagan RM, Coakley E, Petropoulos C, Maroldo L, Greiger-Zanlungo P et al. The probable source of both the primary multidrug-resistant (MDR) HIV-1 strain found in a patient with rapid progression to AIDS and a second recombinant MDR strain found in a chronically HIV-1-infected patient. J Infect Dis 2007; 195: 1250-9.
14. Chakraborty B, Valer L, de Mendoza C, Soriano V, Quiñones-Mateu ME. Failure to detect human immunodeficiency virus type 1 superinfection in 28 HIV-seroconcordant individuals with high risk of reexposure to the virus. AIDS Research and Human Retroviruses 2004; 20(9): 1026-31.

Endereço para correspondência:

ALBERTO SARAIVA TIBÚRCIO

Hospital Central do Exército
Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Rua Francisco Manuel, 126
Benfica – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: 21 3891-7000
E-mail: adstro@ibest.com.br

Recebido em: 14.05.2010

Aprovado em: 28.05.2010