

Prevalência da infecção pelo vírus Epstein-Barr em voluntários doadores de sangue e indivíduos com AIDS na cidade de São Paulo

The prevalence of the Epstein-Barr virus (EBV) VCA (Capside of EBV) in the health population of blood donators and in AIDS patients in São Paulo city

Tuba Milstein Kuschnaroff¹, Tathiana Gil Berrocal², Giselle Burlamaqui Klautau^{1,5}, Carlos Sérgio Chiattoni^{1,7}, Dante Mário Langhi Jr.^{1,6}, José Fernando de Souza³, Rodrigo Contrera do Rio², Silas Pereira Barbosa Jr.^{4,5}

Resumo

Este estudo foi realizado para avaliar a prevalência de anticorpos (VCA) do vírus Epstein-Barr (EBV) em uma população sadia, e em uma população de pacientes com AIDS em diferentes estágios de imunossupressão, em dois hospitais de referência terciária na Cidade de São Paulo-Brasil. Os resultados indicaram que a prevalência de infecção nos indivíduos sadios e com AIDS é comparável aos dados descritos na literatura mundial, para a população na faixa adulta. A determinante sorológica da infecção precoce pelo vírus Epstein-Barr (VCA-IgG) foi encontrada na quase totalidade dos voluntários saudáveis e em todos os pacientes com AIDS incluídos nesse estudo, independentemente do grau de imunossupressão.

Descritores: Infecções por vírus Epstein-Barr, Prevalência, Doadores de sangue, Síndrome da imunodeficiência adquirida

Abstract

This study was carried out to estimate the prevalence of the Epstein-Barr virus (EBV) VCA (Capside of EBV) in the health population of blood donators and in AIDS patients of two reference tertiary hospitals for the general population of the City of São Paulo-Brazil. The results showed that the prevalence among health individuals and patients with AIDS is comparable to the figures reported in the medical literature for the adult population. The serological determinant of EBV early infection (VCA-IgG) was observed in almost all health volunteers and in all AIDS patients included in this study, regardless of the immunosuppression status.

Key words: Epstein-Bar virus infections, Prevalence, Blood donors, Acquired Immunodeficiency Syndrome

Introdução

Infecção pelo vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV), ou herpesvírus humano tipo 4, infecta 90-95% da população mundial e produz infecção aguda e crônica.⁽¹⁾ As duas cepas 1(A) e 2(B) são distribuídas difusamente em todo o mundo e podem co-infectar os indivíduos.

Todos os agentes conhecidos da família herpesviridae têm em comum a capacidade de latência após a infecção primária, podendo reativar e/ou induzir a formação de tumores. As manifestações clínicas mais frequentes são a amigdalite com

¹Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

²Residente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

³Laboratório da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

⁴Instituto Clemente Ferreira

⁵Instituto de Infectologia Emílio Ribas

⁶Coordenador da Hemoterapia do Hemocentro da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

⁷Diretor do Hemocentro da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Trabalho realizado: Hemocentro da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo

Endereço para correspondência: Tuba Milstein Kuschnaroff, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, Rua Dr. Cesário Motta Jr., 61 - 11º andar - Vila Buarque - 01221020 - São Paulo, SP - Brasil. Telefone: (11) 2239922 Ramal: 206. E-mail: secretaria.medicina@fcmcsps.edu.br

adenopatia na infância e a mononucleose infecciosa na adolescência que cursa com leucocitose com atipia linfocitária e aumento de mononucleares. Outras doenças associadas ao EBV incluem doenças linfoproliferativas em indivíduos imunocomprometidos e tumores como o carcinoma da rinofaringe e o linfoma de Burkitt, em países de zona tropical como o Brasil, China e países da África.

No Brasil poucos estudos epidemiológicos foram publicados.^(2,3,4,5,6) Nos Estados Unidos da América e no Reino Unido a seroconversão ocorre até os cinco anos em 50% da população. Aqueles que desenvolvem a mononucleose infecciosa são adultos jovens e fazem a conversão na segunda década de vida.

A mononucleose infecciosa aguda foi descrita primeiramente no final do século XIX como febre glandular aguda. Em 1920, Sprunt e Evans*, do John Hopkins Hospital, cunharam o termo mononucleose infecciosa após observarem regressão espontânea de um caso de leucemia aguda com células blásticas. Downey* descreveu as alterações morfológicas dos linfócitos em 1923 e Paul and Bunnell* em 1932, descobriram que o soro de pacientes sintomáticos continha anticorpos que aglutinavam as hemácias de outras espécies, os anticorpos heterófilos, que permitiram maior precisão diagnóstica.⁽⁷⁾ O EBV foi finalmente isolado em 1964 em células de linfoma e recebeu o nome que homenageia seus descobridores, Michael Epstein e Yvonne Barr.⁽⁸⁾

Os humanos são os únicos reservatórios conhecidos do EBV que está presente nas secreções da orofaringe, sendo mais comumente transmitido pela saliva. A infecção das glândulas salivares e tecidos linfóides da orofaringe propicia a viremia que atinge o sistema linforeticular, inclusive o fígado o baço e os linfócitos B no sangue periférico.

O EBV liga-se ao CD3/CR2 (CD21), um receptor do sistema complemento, de linfócitos B ou a células epiteliais e é transportado para o núcleo da célula, onde seu genoma linear torna-se circular formando um episoma. O vírus pode então se reproduzir e por ação lítica destruir a célula ou permanecer latente e transmitir-se à linhagem da célula hospedeira infectada. Em 10 a 20% dos casos o EBV pode integrar-se ao DNA humano e imortalizar a célula. A infecção latente pelo EBV pode causar doença crônica ou reativação em situações de imunossupressão.

Os linfócitos B imortalizados produzem os antígenos nucleares (EBNA) e várias imunoglobulinas policlonais. Uma minoria dos linfócitos infectada é destruída (lisado) liberando antígenos específicos do

EBV, que indicam replicação viral e são classificados em antígenos precoces (EA) e antígenos do capsídeo viral (VCA).

Os testes de Paul Bunnell Davidhson e o teste de Monospot identificam anticorpos heterófilos produzidos pelo linfócito infectado pelo EBV. Contudo, esses testes são inespecíficos e atualmente utilizam-se testes sorológicos específicos para detecção de anticorpos da classe IgG ou IgM pelo método de Imunofluorescência Indireta ou Enzimaimunoensaio (ELISA). Estes anticorpos são: o IgM e o IgG contra o capsídeo viral (VCA), os antinucleares (EBNA), e os antígenos precoces (EA).⁽⁹⁾

O vírus pode ser cultivado a partir de secreções orofaríngeas ou de linfócitos em 90% dos pacientes com MI aguda, e também em pessoas saudáveis. Outro método utilizado para o diagnóstico, que é mais específico e demonstra a presença do EBV nos tecidos, é a hibridização com sondas de ácido nucléico in situ ou utilizando a técnica do Southern blot (nucleotídeo), que permitem distinguir entre infecção ativa ou latente. A reação em cadeia da polimerase (PCR) também pode ser utilizada.

As novas metodologias proporcionaram avanços importantes para o conhecimento de doenças oncohematológicas causadas pelo EBV. Destacam-se os conhecimentos sobre o linfoma de Burkitt, o rinofaringeoma, os linfomas e no imunodeprimido o estudo das doenças linfoproliferativas.

Co-infecção HIV/EBV

A pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) aumentou o interesse dos clínicos e pesquisadores pelo vírus EBV. A Organização Mundial de Saúde estima que desde o início da pandemia até os dias atuais, 42 milhões de pessoas tenham sido infectadas pelo HIV em todo o mundo. No Brasil, estima-se, 660.000 indivíduos estejam infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Em pacientes co-infectados, o EBV está associado à ocorrência de leucoplasia pilosa, leiomiomas, sarcoma, linfoma do Sistema Nervoso Central, linfoma de células B e epiteliais e pneumonite linfóide intersticial em crianças.^(10,11)

A compreensão do desenvolvimento da imunossupressão em pacientes infectados pelo HIV é fundamental também para o entendimento de como ocorre a doença pelo EBV em indivíduos co-infectados.^(12,13)

Os vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2) pertencem à família *Retroviridae*, que

* Citados por Johannsen EC, Schooley T, Kaye KM. Epstein Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennet's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. v. 1, p.1801-20.

tem como característica a produção da enzima transcriptase reversa, que realiza a transcrição de ácido ribonucléico (RNA) viral em ácido desoxirribonucléico (DNA).⁽¹⁴⁾

A princípio, descreveu-se que o período entre a infecção e a progressão para AIDS, denominado de período de latência clínica, refletia a latência viral. Entretanto, com a descrição da atividade progressiva do HIV nos tecidos linfóides, demonstrou-se que existe persistência da replicação viral em todos os períodos da infecção pelo HIV.⁽¹⁵⁾ Esta constante replicação se processa, precipuamente, dentro das células T CD4 do hospedeiro, macrófagos e células dendríticas.

Vários marcadores clínicos e laboratoriais foram utilizados no acompanhamento da infecção pelo HIV, entre eles os sintomas clínicos relacionados a AIDS, anergia cutânea, elevação dos níveis plasmáticos de β 2-microglobulina e neopterin e antigenemia p-24.^(16,17,18,19) Verificou-se, embora a neopterin, a β 2-microglobulina e a antigenemia p-24 estivessem elevadas na população com manifestações clínicas da AIDS, não diferenciavam os pacientes que evoluíam com queda progressiva da contagem de linfócitos T CD4+. Assim, foi estudado outro marcador importante para o acompanhamento da infecção pelo HIV: a quantificação do RNA do HIV plasmático.

A depleção e disfunção dos linfócitos T CD4+ são marcadores da infecção pelo HIV e as principais causas da imunodeficiência que se instala no decorrer da infecção. Estas alterações foram documentadas a partir de estudos que revelaram que os linfócitos T CD4+ são o principal alvo da infecção. Múltiplos mecanismos têm sido implicados na morte celular dos linfócitos T CD4+, após a infecção pelo HIV. Destacam-se episódios precoces do ciclo de replicação viral, tal como o acúmulo de DNA não integrado, elevada concentração intracelular da glicoproteína com 120 kilodáltons (gp 120) do envelope viral durante o processo de montagem do virion na célula infectada pelo HIV e a apoptose induzida por esta glicoproteína.

A destruição das células infectadas pelo HIV também pode ser verificada em consequência da resposta imune viral específica, independente dos efeitos diretos acima descritos, causados pela infecção viral. Dentre os mecanismos envolvidos na lise celular, se destacam a ação de linfócitos T citotóxicos, a citotoxicidade dependente de anticorpo (ADCC) e a reposita de células *natural killer* (NK).⁽¹⁵⁾

No tocante à atividade de células NK, esta se encontra diminuída somente nas fases mais avançadas da doença, associada à imunossupressão grave.⁽²⁰⁾ A anormalidade da atividade celular pode estar associada à presença de alguns fatores virais, como a gp120 e o gene do core viral (gag), que interferem na

capacidade de ligação das células NK, ou à redução da produção de citocinas, como interferon-alfa (IFN- α) e interleucina-12 (IL-12), sintetizadas por monócitos que estimulam a atividade de NK.⁽²¹⁾ Da mesma forma, mecanismos indiretos, tais como formação de sincício, auto-imunidade, super-antígenos, apoptose e infecção de células progenitoras e a interferência na linfopoiese, estão envolvidos na disfunção imunológica causada pela infecção por HIV.

Também tem sido relatado que a produção de interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama (IFN-gama), conhecidas como citocinas produzidas por linfócitos T auxiliares tipo 1, se encontra deprimida no decorrer de infecção pelo HIV. Sob outro prisma, a produção de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10), associada a um padrão T auxiliador tipo 2, sofre aumento com a progressão da infecção para AIDS.^(22,23)

De outra perspectiva, os linfócitos T CD8+ também são afetados em número e função durante a infecção pelo HIV. Tanto a função citotóxica, quanto a supressora, estão comprometidas, havendo expansão e desaparecimento de clones específicos de linfócitos.^(23,24,25) Deduz-se que os linfócitos T CD8+ tenham como uma das funções o controle da viremia desde o início da infecção pelo HIV, e que o número destas células circulantes pode estar associado ao prognóstico da infecção.^(26,27,28)

A disfunção da ativação das células B é, provavelmente, responsável pelo aumento do número de infecções bacterianas observado nas fases avançadas da AIDS em adultos e pela morbimortalidade de infecções bacterianas em crianças infectadas pelo HIV.⁽²³⁾

Anticorpos HIV/EBV

De fato, observou-se que a infecção pelo HIV altera, precocemente, a proliferação e a diferenciação do linfócito B e diminui sua resposta a antígenos novos e de memória.⁽²⁹⁾

As alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo HIV que resultavam, inexoravelmente, na evolução para AIDS estimularam grande número de pesquisadores a buscar medidas terapêuticas que contivessem a proliferação viral e a consequente evolução da infecção para a doença. Com este objetivo, rapidamente se estabeleceu o uso da terapia anti-retroviral combinada, que foi capaz de alcançar importante melhora na evolução clínica e imunológica dos indivíduos infectados pelo HIV.

O presente estudo foi realizado devido à necessidade de conhecermos a prevalência do EBV em indivíduos sadios e nos diferentes estádios da infecção pelo HIV na cidade de São Paulo, representado pelo achado dos anticorpos IgM e IgG do capsídeo viral. Um objetivo secundário é observar se indivíduos infectados

pelo HIV possuem respostas sorológicas diferentes em relação à população de indivíduos saudios.

Casuística e Métodos

Este é um estudo clínico multicêntrico, de grupos paralelos, para comparar a prevalência da infecção pelo EBV em voluntários saudáveis doadores de sangue no Hemocentro da Santa Casa de São Paulo e pacientes com AIDS do Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo.

Este é um estudo transversal, comparativo composto por 2 grupos de 36 adultos, de ambos os sexos, com idade entre 18 a 60 anos, realizado no ano de 2006.

Os critérios de inclusão foram: *Grupo 1* - indivíduos voluntários de ambos os sexos, idade entre 18 e 60 anos, aceitos como doadores de sangue pelo Hemocentro da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, e que concordaram participar do estudo como extensão da bateria de exames realizada para doação de sangue de acordo com as normas do Ministério da Saúde; *Grupo 2* - composto por voluntários com AIDS em tratamento no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, que concordaram em participar do estudo como extensão dos exames laboratoriais de rotina com contagem de células T CD4+. A exclusão foi determinada pela recusa ou incapacidade de assinar o consentimento livre e esclarecido.

O grupo 2 será analisado de acordo com a contagem de células T CD4+ (≥ 200 ou $< 200/\text{mm}^3$).

O estudo clínico foi conduzido em conformidade com a revisão atual da Declaração de Helsinque, as

diretrizes da ICH para a Boa Prática Clínica e com os regulamentos locais: Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e Resoluções complementares. Os Comitês de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e do Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” avaliaram e aprovaram este estudo clínico.

Foram colhidas amostras únicas de sangue total de todos os participantes do estudo para determinação qualitativa de anticorpos anti-EBV-VCA das classes IgG ou IgM.

A titulação de anticorpos contra o anti-VCA-EBV foi realizada utilizando-se o ensaio imunoenzimático dos kits comerciais RIDASCREEN® EBV IgM (Alka Tecnologia em Diagnósticos – São Paulo – SP - Brazil) e RIDASCREEN® EBV IgG (Alka Tecnologia em Diagnósticos – São Paulo – SP - Brazil). Os testes foram realizados no Laboratório Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no laboratório do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Resultados

Os resultados obtidos são mostrados nas tabelas 1 e 2. Na tabela 1 observa-se que o VCA IgG foi positivo em 34 pacientes do grupo I (doadores de sangue saudios) e em 36 pacientes do grupo II (indivíduos com AIDS). O VCA IgM foi positivo em apenas um indivíduo do grupo I. No grupo I o VCA IgG e o VCA IgM foram indeterminados em 2 e 3 pacientes, respectivamente.

Os resultados obtidos demonstrados na tabela 2, revelam o mesmo número de VCA IgG positivos nos pacientes do grupo II, independentemente dos valores de células T CD4+ (≥ 200 ou < 200 células/ mm^3),

Tabela 1

Estudo do VCA EBV-IgM e VCA EBV-IgG, no ano 2006, em indivíduos saudios doadores de sangue do Hemocentro da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (grupo I) e indivíduos com AIDS em tratamento no Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo (grupo II).

	<i>n</i>	IgM(+)	IgM(-)	IgM indet.	IgG (+)	IgG (-)	IgG indet.
Grupo I	36	1	32	3*	34	0	2*
Grupo II	36	0	36	0	36	0	0

* resultados indeterminados foram observados apenas em 3 indivíduos.

Tabela 2

Estudo do VCA EBV-IgM e VCA EBV-IgG no ano de 2006, em indivíduos com AIDS em tratamento no Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo [Grupo II], distribuídos de acordo com a contagem de células T CD4+ (≥ 200 ou < 200 células/ mm^3).

	<i>n</i>	IgM(+)	IgM(-)	IgM indet.	IgG (+)	IgG(-)	IgG indet.
T CD4 ≥ 200	19	0	19	0	19	0	0
T CD4 < 200	17	0	17	0	17	0	0

determinante da gravidade da imunodepressão.

Em virtude da uniformidade dos resultados nos testes VCA IgM e VCA IgG do VEB nas populações estudadas, não consideramos necessário empregar nenhum método estatístico para análise.

Discussão

A IgG anti-VCA do EBV é detectada a partir da primeira semana da fase aguda da infecção e persiste durante a vida do indivíduo infectado e portanto é indicado para estudos epidemiológicos da prevalência nas diferentes populações. Neste estudo a quase totalidade da população foi IgG anti-VCA positivo (68/70). Este achado é concordante com estudos epidemiológicos publicados na literatura mundial. Carvalho et al, 1981⁽⁵⁾ consideram que os brasileiros atendidos nos serviços públicos são na maioria “população” de nível sócio-econômico mais baixo, com positividade de 80-100% de anticorpos para o vírus Epstein Barr (EBV) a partir dos cinco anos.

Sabemos que no paciente infectado pelo HIV a disfunção da ativação das células B é, provavelmente, responsável pelo aumento do número de infecções bacterianas observado nas fases avançadas da AIDS em adultos e pela morbimortalidade de infecções bacterianas em crianças infectadas pelo HIV.⁽²³⁾

De fato, observou-se que a infecção pelo HIV altera, precocemente, a proliferação e a diferenciação do linfócito B e diminui sua resposta a antígenos novos e de memória.⁽²⁷⁾

Assim, além da hipergamaglobulinemia associada, observa-se a hiperplasia de células B, elevação de auto-anticorpos, presença de imunocomplexos circulantes e hiperativação inespecífica de linfócitos B. Todos estes aspectos interferem negativamente na resposta específica a diversos antígenos.^(23,30,31) Com a progressão da AIDS pode-se observar redução da produção de anticorpos, negatização em indivíduos com imunossupressão avançada e perda progressiva da síntese de anticorpos a antígenos novos. Neste estudo porém, não se observou diferença na positividade do VCA IgG nos pacientes com AIDS em diferentes estádios de imunossupressão, revelando que parece não haver alteração na produção de anticorpos, mesmo nos pacientes com imunossupressão grave. A questão é que neste estudo não avaliamos a eficiência dos anticorpos produzidos.

Na AIDS há aumento da viremia do EBV comprovada pelo achado nas células epiteliais da faringe e pelo aumento do número de doenças causadas pelo vírus EBV. A persistência da viremia do EBV é provavelmente responsável pela manutenção do VCA IgG positivo em pacientes com imunossupressão avançada.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que a determinante sorológica da infecção precoce pelo vírus Epstein-Barr (VCA- IgG) foi encontrada na quase totalidade dos voluntários saudáveis e em todos os pacientes com AIDS incluídos nesse estudo, independentemente do grau de imunossupressão.

Agradecimentos

À Lusía Hissako Kawamata Watanabe do Laboratório Central da Santa Casa de São Paulo, pela contribuição relevante a este trabalho

Referências bibliográficas

1. Beaulieu BL, Sullivan JL. Epstein-Barr Virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. 2nd ed. Washington (DC): American Society for Microbiology Press; 2002. p.479-94.
2. Dalldorf G, Carvalho RP, Jamra M, Frost P, Erlich D, Marigo C. The lymphomas of Brazilian children. *JAMA* 1969; 208(8):1365-8.
3. Candeias JAN, Pereira MS. Pesquisa de anticorpos para o vírus EB em adultos e crianças. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1970; 12(5):333-8.
4. Carvalho RP, Evans AS, Frost P, Dalldorf G, Camargo ME, Jamra M. EBV infections in Brazil I. Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. *Int J Cancer* 1973;11(1):191-201.
5. Carvalho RP, Evans AS, Pannuti CS, Frost P, Grossman L, Jamra MA. EBV infections in Brazil. III — Infections mononucleosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1981;23(4):167-72.
6. Figueira-Silva CM, Pereira FEL. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. Prevalência de anticorpos anti-vírus Epstein-Barr em crianças e adolescentes saudáveis em Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(5): 409-12.
7. Johannsen EC, Schooley T, Kaye KM. Epstein Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennet's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. v. 2, p.1801-20.
8. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;15:702-3.
9. Leach CT, Sumaya CV. Epstein Barr virus: general laboratory findings. In: Fegin RD, Cherry JD, Demler JD, Kaplan SL. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2004. p.1943-6.
10. Miller G. The oncogenicity of Epstein Barr virus. [Review] *J Infect Dis*. 1974;130(2):187-205.
11. Fellner MD, Durand K, Correa RM, Redini L, Yampolsky C, Colabraro A, et al. Circulating Epstein-Barr virus (EBV) in HIV-infected patients and its relation with primary brain lymphoma. *Int J Infect Dis* 2007 ; 11(2) :172-8.
12. Fishmann JA, The immunocompromised host and the challenge of infection. In: Harvard Medical School. Department of Continuing Education. Syllabus. Boston: Harvard Medical School; 2006.
13. Lois C, Refaeli Y, Qin XF, Van Parijs L. Retrovirus as tools to study the immune system. [Review] *Curr Opin Immunol* 2001;13(4):496-504.

14. Streicher HZ, Reitz MS Jr, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennetts' principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. v.2, 1874-87.
15. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. [Review] *Ann Intern Med* 2001;134(9 pt.1):761-76.
16. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, Giorgi JV. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990;322(3):166-72.
17. Blatt SP, Hendrix CW, Butzin CA, Freeman TM, Ward WW, Hensley RE, et al. Delayed-type hypersensitivity skin testing predicts progression to AIDS in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1993;119(3):177-84.
18. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996; 334(19):1222-30.
19. Lopez C, Fitzgerald PA, Siegal FP, Landesman S, Gold J, Krown SE. Deficiency of interferon-alfa generation capacity is associated with susceptibility to opportunistic infections in patients with AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 437:39-48.
20. Dolan MJ, Clerici M, Blatt SP, Hendrix CW, Melcher GP, Boswell RN, Freeman TM, et al. In vitro T cell function, delayed-type hypersensitivity skin testing, and CD4+ T cell subset phenotyping independently predict survival time in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995; 172(1):79-87.
21. Nunes DF, Carvalho A, Duarte AJS. Activity of natural killer cells during HIV-1 infection in Brazilian patients. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2001; 56(3):75-8.
22. Clerici M, Shearer GM. A TH1>TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. [Review] *Immunol Today* 1993; 14(4):107-11.
23. Cohen O, Cicala C, Vaccarezza M, Fauci AS. The immunology of human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennetts' principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York : Churchill Livingstone ; 2000. v.1, p.1374-97.
24. Walker BD, Plata F. Cytotoxic T lymphocytes against HIV. *AIDS* 1990; 4:177-84.
25. Gray CM, Lawrence J, Ranheim EA, Vierra M, Zupancic M, Winters M, et al. Highly active antiretroviral therapy results in HIV type 1 suppression in lymph nodes, increased pools of naïve T cells, decreased pools of activated T cells, and diminished frequencies of peripheral activated HIV Type 1-specific CD8+ T Cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(14):1357-69.
26. Brinchmann JE, Gaudernack G, Vardtal F. CD8+ T cells inhibit HIV replication in naturally infected CD4+ T cells. Evidence for a soluble inhibitor. *J Immunol* 1990; 144(8):2961-6.
27. Brinchmann JE, Dobloug JH, Herger BH, Haaheim LL, Sannes M, Egeland T. Expression of costimulatory molecule CD28 on T cells in human immunodeficiency virus type 1 infection: functional and clinical correlation. *J Infect Dis* 1994; 169(4):730-8.
28. Klautau GB, Kuschnaroff TM. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in Sao Paulo - Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(6):464-78.
29. Birx DL, Rhoads JL, Wright JC, Burke DS, Redfield RR. Immunologic parameters in early-stage HIV-seropositive subjects associated vaccine responsiveness. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(2):188-96.
30. Lane HC, Depper JM, Greene WC, Whalen G, Waldmann TA, Fauci AS. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition. *N Engl J Med* 1985; 313(2):79-84.
31. Tsokos GC. Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with AIDS or AIDS-related disorders. *N Engl J Med* 1986;315(12):761-2.

Data de recebimento: 10/01/2007

Data de Aprovação: 02/02/2007