

## DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PRIMÁRIA ATÍPICA POR HIV-1. RELATO DE UM CASO

Jorge Simão do Rosário CASSEB (1) & Adele CATERINO-DE-ARAUJO (2)

### RESUMO

Muitos casos de infecção primária pelo HIV não são identificados devido a dificuldades em seu diagnóstico clínico e laboratorial. Este trabalho relata um caso atípico de infecção primária pelo HIV em um usuário de drogas intravenosas que apresentou como primeira manifestação clínica, quadro agudo de hepatite. A pesquisa de anticorpos dirigidos contra vários vírus inclusive o HIV, resultou negativa, na primeira análise do soro do paciente. No entanto, o diagnóstico de infecção primária pelo HIV foi sugerido inicialmente utilizando um novo método laboratorial alternativo para a pesquisa destes anticorpos, denominado IVIAP (*in vitro induced antibody production*). A infecção HIV foi confirmada pela antigenemia p24 na mesma amostra de sangue e aparecimento de anticorpos específicos em amostras sequenciais de soro do paciente. Os autores deste trabalho sugerem a potencial utilização da IVIAP e de outros exames laboratoriais complementares para o diagnóstico de infecção primária aguda pelo HIV, em populações expostas a situação de risco para adquirir a infecção.

**UNITERMOS:** Infecção primária pelo HIV; Diagnóstico.

### INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infecção primária pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus) é difícil devido à diversidade de sinais e sintomas clínicos observados na fase aguda da infecção, que na maioria das vezes, é assintomática ou se manifesta como uma síndrome semelhante à mononucleose<sup>4, 15, 16, 26, 36, 38, 39</sup>. Há casos mais complexos acompanhados de quadros neurológicos e outros graves, porém com menor frequência<sup>5, 12, 27, 30, 33, 36</sup>.

Quando são observados sintomas clínicos de infecção aguda pelo HIV, estes ocorrem após 2 a 6 semanas da penetração do vírus na corrente sanguínea, tendo evolução rápida e geralmente benigna<sup>5, 36, 38</sup>.

Existe na infecção pelo HIV um período variável de

2 semanas a alguns meses, conhecido como fase de soroconversão, quando se observa uma ativação de resposta imunocelular do indivíduo infectado com o objetivo de conter a infecção. Nesta fase, há aumento de células T com atividade citotóxica/supressora (CD8+) e tem início a produção de anticorpos específicos<sup>16, 17, 25, 40</sup>. A pesquisa de Ag p24 e do próprio HIV resulta positiva no sangue e/ou líquido cefalorraquidiano enquanto a pesquisa de anticorpos no soro, ainda é negativa<sup>12, 23, 29</sup>.

Com a produção gradativa de anticorpos anti-HIV, ocorre formação de complexos imunes com os antígenos correspondentes, o que impede uma detecção posterior do Ag p24 na circulação<sup>4, 20, 21, 39</sup>.

(1) Médico Infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Pós-Graduando da Disciplina de Alergia e Imunopatologia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

(2) Pesquisadora Científica do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Adele Caterino-de-Araujo, Instituto Adolfo Lutz, Seção de Imunologia, Av. Dr. Arnaldo, 355, 11º andar, CEP 01246-902, São Paulo, SP, Brasil.

Os primeiros anticorpos a serem produzidos são dirigidos contra componentes do "core" viral sendo detectados apenas pela técnica de Western Blotting (WB). Assim, durante a fase de soroconversão, os testes ELISA de primeira geração empregados na rotina diagnóstica para pesquisa de anticorpos anti-HIV, podem resultar falso-negativos<sup>32,37</sup>. Estudos retrospectivos e prospectivos conduzidos com populações, em condição de alto risco para adquirir esta infecção, como hemofílicos e homossexuais masculinos, mostraram claramente este perfil sorológico<sup>1, 14, 32</sup>.

Portanto, para o diagnóstico de infecção primária pelo HIV há necessidade de se lançar mão de outras técnicas mais sensíveis, específicas e muitas vezes sofisticadas, como o isolamento viral e a PCR. Ambas as técnicas são altamente específicas mas apresentam sensibilidade variável dependendo do laboratório que as executa<sup>2, 3, 19, 21, 28, 34</sup>.

A cultura para isolamento viral, além do valor diagnóstico, mostra grande valor prognóstico, pois permite o reconhecimento das propriedades biológicas do HIV, que podem estar relacionadas com evolução para doença<sup>18</sup>.

Alguns parâmetros foram relacionados com o mau prognóstico da infecção HIV como a própria sintomatologia na fase aguda<sup>26, 31, 36</sup> e o desaparecimento de anticorpos anti-p24<sup>13, 22, 36</sup>.

O presente trabalho relata um caso de infecção primária pelo HIV, com manifestação clínica de hepatite aguda grave, de provável etiologia viral (HCV ou HIV), com evolução letal, onde o diagnóstico de infecção pelo HIV foi sugerido por utilização de uma técnica alternativa de produção induzida de anticorpos anti-HIV "in vitro" (IVIAP)<sup>6, 7, 11</sup>. Este diagnóstico foi confirmado pela antigenemia p24 na mesma amostra de sangue e pela soroconversão para o HIV constatada após 2 semanas de internação do paciente.

## CASO E MÉTODOS

### *Apresentação do caso*

Em maio de 1991, um jovem de 19 anos de idade deu entrada no Pronto Socorro do Instituto de Infecologia Emílio Ribas (IIER) com icterícia importante e mal estar geral. Após avaliação clínica e vários exames laboratoriais de rotina foi diagnosticada hepatite aguda de provável etiologia viral, que evoluiu com insuficiên-

cia hepática grave e óbito do paciente, após 4 semanas de internação. O paciente relatou uso de cocaína por via parenteral em grupo nos últimos 3 meses. Não foi possível realizar a necrópsia do paciente.

### *Métodos*

Foram realizados exames laboratoriais de rotina em investigação de casos suspeitos de hepatite aguda. As provas de função hepática e a pesquisa de anticorpos anti-HBV, anti-HCV, anti-EBV, anti-CMV e anti-*T. pallidum* utilizando kits comerciais disponíveis, foram realizadas no IIER segundo normas do Laboratório Central e recomendações dos fabricantes.

A sorologia para o HIV utilizando kits comerciais e as instruções dos fabricantes assim como pesquisa de anticorpos anti-HIV secretados "in vitro" por células mononucleares do sangue periférico (CM), foram realizadas na Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL). A produção induzida de anticorpos anti-HIV-1 "in vitro" (IVIAP) foi conduzida segundo técnica descrita por CATERINO-DE-ARAUJO, 1992<sup>6</sup>. Resumidamente, após consentimento informado, foram colhidos 10 ml de sangue venoso em tubo contendo heparina e posteriormente submetido ao gradiente de densidade de ficoll-hypaque para separação das CM. Depois de várias lavagens as CM foram ajustadas para uma concentração de  $1,5 \times 10^6$  por ml de meio RPMI 1640 e 100 µl desta preparação foram depositados em cada orifício de uma placa comercial de ELISA, em quadruplicata, para pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 da Genetic Systems, EUA. Após incubação das CM por 24h a 37°C, o conteúdo foi aspirado, a placa lavada e prosseguida a reação imunoenzimática. Foram considerados positivos para a secreção de anticorpos "in vitro", valores de D. O acima do "cut off" da reação, de 0,270, obtido a partir de cultura de CM de indivíduos adultos normais, soronegativos para o HIV-1. Todos os ensaios de IVIAP do caso em estudo, foram realizados em paralelo com um caso controle sadio do dia, HIV-1 soronegativo.

## RESULTADOS

Em 05/05/91, S. Q. S., sexo masculino, 19 anos, usuário de droga intravenosa, deu entrada no Pronto Socorro do IIER com quadro de icterícia importante e mal estar geral. Os níveis de transaminases séricas se mostraram elevados (acima de 2000 UI/ml) e as imunoglobulinas normais (IgG 2000 mg% e IgM 120 mg%). Nesta ocasião, foram detectados anticorpos anti-HBs, anti-HBc e anti-HCV e negatividade sorológica

para os CMV, EBV, HSV, *T. pallidum* e HIV-1.

Pelo fato de se estar conduzindo no Laboratório de Imunologia Celular do IAL um estudo sobre novas técnicas para o diagnóstico precoce de infecção pelo HIV, e por este caso pertencer a um grupo de alto risco para adquirir esta infecção, em 09/05/91 foi realizado um estudo com as CM do paciente para pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 secretados "in vitro". Utilizando a técnica IVIAP foi verificada presença de CM capazes de secretarem anticorpos específicos, e assim foi realizada uma nova pesquisa de anticorpos anti-HIV, no soro do paciente.

Pela técnica ELISA não foi possível detectar anticorpos anti-HIV, porém pelo WB foram observadas bandas na região "core" viral indicando presença de anticorpos anti-p24 e anti-p18. Nesta mesma amostra de sangue, a antigenemia HIV resultou positiva.

Após 2 semanas de internação do paciente foi colhida nova amostra de sangue que resultou positiva para anticorpos anti-HIV no plasma, por ELISA e WB e pelas CM, na IVIAP. A antigenemia p24 diminuiu de intensidade, porém continuou resultando positiva (tabela 1).

O paciente evoluiu com insuficiência hepática grave e êxito letal em 30/05/91, não sendo possível a realização de necropsia.

## DISCUSSÃO

Este trabalho relata um caso de infecção primária pelo HIV em um jovem usuário de cocaína intravenosa em grupo, que apresentou infecção aguda com quadro de icterícia grave e êxito letal. Esta manifestação clínica da

infecção HIV não é usual, porém já em 1986, OKSE-NHENDLER et al.<sup>27</sup> relataram um caso de soroconversão HIV com quadro de hepatite aguda em uma enfermeira que se acidentou com agulha contaminada por líquido pleural punccionado de paciente positivo para HIV e HBV. Imediatamente após o contato, a paciente recebeu vacina contra hepatite B, mas após 53 dias de exposição aos vírus, desenvolveu quadro de hepatite anictérica aguda, que por técnicas de cultura e/ou sorológicas, foram descartados os agentes etiológicos virais HAV, HBV, CMV e EBV. Este foi o primeiro relato de caso a mostrar envolvimento do HIV como agente causal de hepatite.

Em 1990, SINICCO et al.<sup>36</sup> também descreveram 3 casos de hepatite aguda com provável etiologia HIV ou HCV em 12 pacientes que soroconverteram para o HIV. Portanto, neste caso estudado é pertinente a colocação do HIV como provável desencadeador de hepatite aguda.

Ainda, neste trabalho ficou bem clara a importância do diagnóstico precoce da infecção HIV em indivíduos que vivenciaram situação de risco para adquirir esta infecção, mesmo quando a pesquisa de anticorpos por técnica ELISA resulta duplamente negativa.

Vários pesquisadores descreveram as causas de resultados falso-negativos no ELISA incluindo a pequena concentração de anticorpos durante a fase de soroconversão, quando são produzidos primeiramente anticorpos dirigidos contra componentes do "core" viral. Assim, testes de ELISA de segunda geração contendo proteína recombinante de "core" seriam mais sensíveis para detectar infecção aguda, juntamente com a técnica de WB<sup>1, 24, 26, 32, 37, 39</sup>.

TABELA 1

Resultados obtidos na pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 e Ag p24, no plasma, e produção induzida de anticorpos anti-HIV-1 "in vitro" (IVIAP), pelas células mononucleares (CM), em duas amostras de sangue sequenciais.

Data	Resultados			
	Anticorpo Anti-HIV-1			Antígeno p24
	Plasma	IVIAP	WB	Plasma
09/05/91	D.O*/cut off@ 0,251/0,269	D.O*/cut off@ 0,329/0,270	perfil bandas** p24,p18	D.O***/cut off@ 1,483/0,181
27/05/91	0,311/0,251	0,580/0,270	gp120,p55,p24,p18	0,539/0,127

\* Média das D. O obtida do plasma e células mononucleares usando o Kit LAV EIA (Genetic Systems); \*\* Perfil de bandas obtido pelo WB usando o kit HBK 404 - Immunoblot WB anti-HIV-1 (EMBRABIO); \*\*\* Média das D. O. obtida do plasma usando o Kit HIV antigen EIA (Genetic Systems); @ D. O. acima do "cut off" foi considerada positiva.

Apesar da rotina laboratorial não preconizar o teste confirmatório após resultado de duplo ELISA negativo, em casos de quadros agudos em populações de risco para adquirir a infecção HIV, torna-se imperativa a pesquisa do antígeno p24 e o teste WB.

Eventualmente, a antigenemia HIV pode resultar negativa, devido à formação de complexos imunes circulantes, e portanto, outros testes laboratoriais complementares, quando possível, devem ser empregados como a PCR e o isolamento viral<sup>15, 18, 20, 21, 30, 39</sup>.

Neste trabalho foi descrito um caso de infecção primária aguda pelo HIV, cujo diagnóstico constatado pela antigenemia p24, foi também positivo na pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 secretados "in vitro" pelas CM do paciente, detectada pela técnica IVIAP. Esta metodologia foi padronizada e vem sendo usada no IAL para o diagnóstico de infecção perinatal pelo HIV<sup>7, 8, 9</sup>.

A validação da IVIAP para casos pediátricos foi possível em estudo longitudinal de 18 meses realizado com 57 crianças sob suspeita de infecção perinatal pelo HIV, quando foram comparados os resultados obtidos da clínica com os dados laboratoriais de antigenemia p24, perfil de bandas no WB e PCR<sup>7</sup>.

Após 3 anos de estudo da IVIAP, com mais de 300 casos analisados clínica e laboratorialmente, entre adultos e crianças, a IVIAP se mostrou capaz de discriminar anticorpos produzidos pelas CM de crianças expostas perinatalmente à mãe infectada, daqueles passivamente adquiridos através da placenta, e adultos infectados de não infectados<sup>10</sup>.

No presente caso relatado, com o resultado positivo obtido na IVIAP, assim como frente a positividade para o antígeno p24, foi sugerida uma nova avaliação sorológica do paciente em amostras de sangue sequenciais, que mostraram que ele estava infectado pelo HIV e se encontrava em fase de soroconversão. Estudos longitudinais são necessários para validar a utilização da IVIAP como método de diagnóstico na fase de soroconversão da infecção pelo HIV-1, embora os resultados obtidos sugiram seu potencial uso.

Concluindo, foi possível diagnosticar infecção primária pelo HIV em um caso de hepatite aguda durante a fase de soroconversão pela antigenemia p24 assim como utilizando-se uma nova técnica de secreção induzida de anticorpos anti-HIV "in vitro" (IVIAP). Este trabalho serve como alerta para profissionais da área da

saúde quanto ao diagnóstico precoce desta infecção, que deve levar em conta dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

## SUMMARY

### Difficulties in diagnosing atypical primary HIV-1 infection: case report

Several cases of primary HIV-1 infection are not identified, either because the diagnosis is not suspected or because they test negative for HIV-1 antibody. This work presents an uncommon case of primary HIV-1 infection in a young parenteral drug abuser man, who presented symptoms of acute hepatitis. During the initial acute phase the serum sample of the patient tested negative for the presence of antibodies against several viruses, including HIV-1. Nevertheless, the diagnosis of primary HIV-1 infection was suspected by using an alternative method for "in vitro" induced antibody production (IVIAP), and confirmed by p24 antigen serum positivity and seroconversion in serial plasma samples of the patient. The authors suggest the use of the IVIAP and others complementary assays to help the diagnosis of acute HIV-1 infection in persons at high risk conditions.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLAIN, J. P.; PAUL, D. A.; LAURIAN, Y. & SENN, D. - Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *Lancet*, 2: 1233-1236, 1986.
2. BOOTMAN, J. S. & KITCHIN, P. A. - An international collaborative study to assess a set of reference reagents for HIV-1 PCR. *J. virol. Meth.*, 37: 23-42, 1992.
3. BORKOWSKY, W.; KRASINSKI, K.; POLLACK, H. et al. - Early diagnosis of human immunodeficiency virus infection in children 6 months of age: comparison of polymerase chain reaction, culture, and plasma antigen capture techniques. *J. infect. Dis.*, 166: 616-619, 1992.
4. BUSCH, M. P.; AMAD, Z.; SHEPPARD, H. W. & LANG, W. - Primary HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.*, 325: 733, 1991.
5. CARNE, C. A.; AMITH, A.; ELKINGTON, S. G. et al. - Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet*, 2: 1206-1208, 1985.
6. CATERINO-DE-ARAUJO, A. - Rapid "in vitro" detection of HIV-1-specific antibody secretion by cells culture with virus antigens. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 87: 239-247, 1992.
7. CATERINO-DE-ARAUJO, A. - Produção induzida de anticorpos "in vitro": novo método para o diagnóstico de infecção perinatal pelo vírus da imunodeficiência humana. São Paulo, 1993. (Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo).

8. CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; CASSEB, J. S. R.; GRUMACH, A. S. & MARQUES, H. H. S. - Utilização da técnica de secreção de anticorpos anti-HIV-1, em cultura de células mononucleares estimulada com antígenos virais como método auxiliar no diagnóstico de AIDS pediátrico. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 27., Porto Alegre, 1991. Resumos. p. 124.
9. CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; CASSEB, J. S. R.; MARQUES, H. H. S. & GRUMACH, A. S. - A prospective study of infants born to HIV-1 seropositive women using an "in vitro" induced HIV-specific antibodies production. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 8., Amsterdam, 1992. Abstracts. PA17.
10. CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E.; CASSEB, J. S. R.; GRUMACH, A. S. & MARQUES, H. H. S. - IVIAP: um novo método para detectar infecção pelo HIV. In: CONGRESSO DE LA ASOCIACIÓN LATINO AMERICANA DE INMUNOLOGIA, 3., Santiago, 1993. Resumos. p. 91.
11. CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E. & GRUMACH, A. S. - An alternative method for "in vitro" production of HIV-1-specific antibodies. *Braz. J. med. biol. Res.*, 24: 797-799, 1991.
12. CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E. & KIMURA, R. T. - Pesquisa de anticorpos específicos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e do antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR). In: ENCONTRO NACIONAL DE VIROLOGIA, 5., São Lourenço, 1990. Resumos. p. 83.
13. CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E.; SOUZA, A. M. C. et al. - AIDS: valor prognóstico da pesquisa de antígeno e de anticorpos específicos para proteínas e glicoproteínas do HIV-1 no soro. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 27., Uberaba, 1991. Resumos. p. 47.
14. CELUM, C. L.; COOMBS, R. W.; LAFFERTY, W. et al. - Indeterminate human immunodeficiency virus type 1 western blots: seroconversion risk, specificity of supplemental tests, and an algorithm for evaluation. *J. infect. Dis.*, 164: 656-664, 1991.
15. CLARK, S.; SAAG, M. S.; DECKER, W. D. et al. - High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.*, 324: 954-960, 1991.
16. COOPER, D. A.; MACLEAN, P.; FILAYSON, R. et al. - Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*, 1: 537-540, 1985.
17. COOPER, D. A.; TINDALL, B.; WILSON, E. J.; IMRIE, A. A. & PENNY, R. - Characterization of T lymphocyte response during primary infection with human immunodeficiency virus. *J. infect. Dis.*, 157: 889-896, 1988.
18. DAAR, E. S.; MOUDGH, T.; MEYER, R. D. & HO, D. - Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl. J. Med.*, 324: 961-964, 1991.
19. DE ROSSI, A.; ADES, A. E.; MAMMANO, F. et al. - Antigen detection, virus culture, polymerase chain reaction, and "in vitro" antibody production in the diagnosis of vertically transmitted HIV-1 infection. *AIDS*, 5: 15-20, 1991.
20. ELLAURIE, M.; CALVELLI, T. A. & RUBINSTEIN, A. - Immune complexes in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Amer. J. Dis. Child.*, 144: 1207-1209, 1990.
21. GAINES, H.; ALBERT, J.; VON SYDOW, M. et al. - HIV antigenaemia and virus isolation from plasma during primary HIV infection. *Lancet*, 1: 1317-1318, 1987.
22. GOUDSMITH, J.; LANGE, J. M. A.; PAUL, D. A. & DAWSON, G. J. - Antigenemia and antibody titers to core and envelope antigens in AIDS, AIDS-related complex, and subclinical human immunodeficiency virus infection. *J. infect. Dis.*, 155:558-560, 1987.
23. LAURENCE, J. C. - HIV antigenaemia and virus isolation from plasma during primary HIV infection. *Lancet*, 1: 1317-1318, 1987.
24. LELIE, P. M.; REESINK, H. W. & HUISMAN, J. G. - Earlier detection of HIV and second-generation antibody assays. *Lancet*, 2: 343, 1987.
25. LEVY, A. J.; MACKEWICZ, C. E. & WALKER, C. M. - Primary HIV-1 infection. *New Engl. J. Med.*, 325: 734, 1991.
26. LINDHARDT, B. O.; LAURITZEN, E.; ULRICH, K. et al. - Serological markers of primary HIV infection. *Scand. J. infect. Dis.*, 21: 491-496, 1989.
27. OKSENHENDLER, M. D.; HARZIC, M.; ROUX, J. M.; RABIAN, C. & CLAUVEL, J. P. - HIV infection with seroconversion after a superficial needlestick injury to the finger. *New Engl. J. Med.*, 3: 582, 1986.
28. OU, C. Y.; KWORK, S.; MITCHELL, S. W. et al. - DNA amplification for detection of HIV-1 in DNA of peripheral blood mononuclear cells. *Science*, 239: 295-297, 1988.
29. PALOMBA, E.; GAY, V.; MARTINO, M. D. et al. - Early diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by detection of free and complexed p24 antigen. *J. infect. Dis.*, 165: 394-395, 1992.
30. PATON, P.; POLY, H.; GONNAUD, P. M. et al. - Acute meningoradiculitis concomitant with seroconversion to human immunodeficiency virus type 1. *Res. Virol.*, 141: 427-433, 1990.
31. PEDERSEN, C.; LINDHART, B. O.; JENSEN, B. L. et al. - Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Brit. med. J.*, 299: 154-157, 1989.
32. RANKI, A.; KROHN, M.; ALLAIN, J. P. et al. - Long latency precedes overt seroconversion in sexually transmitted human immunodeficiency virus infection. *Lancet*, 2: 589-593, 1987.
33. SAMUEL, D.; CASTAING, D.; ADAM, R. et al. - Fatal acute HIV infection with aplastic anaemia, transmitted by liver graft. *Lancet*, 1: 1221-1222, 1988.
34. SCARLATTI, G.; LOMBARDI, V.; PLEBANI, A. et al. - Polymerase chain reaction, virus isolation and antigen assay in HIV-1-antibody-positive mothers and their children. *AIDS*, 5: 1173-1178, 1991.
35. SIMMONDS, P.; LAISON, F. A. L.; CUTHBERT, R. et al. - HIV antigen and antibody detection: variable responses to infection in the Edinburgh haemophilic cohort. *Brit. med. J.*, 296: 593-598, 1988.
36. SINICCO, A.; PALESTRO, G.L.; CAMELLO, P. et al. - Acute

- HIV-1 infection. Clinical and biological study of 12 patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 3: 260-265, 1990.
37. ULSTRUP, J. C.; SKAUG, K.; FIGENSCHAU, K. J. et al. - Sensitivity of Western blotting (compared with ELISA and immunofluorescence) during seroconversion after HTLV-III infection. *Lancet*, 1: 1151-1152, 1986.
38. VALLE, S. - Febrile pharyngitis as the primary sign of HIV infection in a cluster of cases linked by sexual contact. *Scand. J. infect. Dis.*, 19: 13-17, 1987.
39. VON SYDOW, M.; GAINES, H.; SONNERBORG, A. et al. - Antigen detection in primary HIV infection. *Brit. med. J.*, 196: 238-240, 1988.
40. WALKER, C. M.; MOODY, D. J.; STITES, D. P. & LARRY, J. A. - CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science*, 234: 1563-1566, 1986.

Recebido para publicação em 19/03/1993.

Aceito para publicação em 07/02/1994.