

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE HIV PARA A EFICÁCIA TERAPÊUTICA E O BEM-ESTAR DO PACIENTE ✓

57

Igor Barbosa LIMA¹

✓ Artigo recebido em 30/01/2018 e aprovado em 14/06/2018.

¹ Graduado em Ciências Biológicas, licenciatura plena e bacharelado, pela Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ) e membro da Sociedade Brasileira de Biologia Celular. Desenvolveu atividades de pesquisa relacionadas ao desenvolvimento e fisiologia do miocárdio de vertebrados basais adquirindo experiência na área de histologia e contractilidade in vitro. Mestre em Bioengenharia pelo Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da UFSJ. Tem experiência na área de Ecotoxicologia, tendo realizado pesquisa na área de impactos do uso do solo sobre ecossistemas lóticos, com ênfase no uso de herbicidas à base de glifosato. Atualmente é doutorando no Programa de Pós-graduação em Biologia Celular da UFMG e desenvolve pesquisa na área de entrega de drogas nanocarreadas. E-mail: <limaigor6@gmail.com>.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE HIV PARA A EFICÁCIA TERAPÊUTICA E O BEM-ESTAR DO PACIENTE

RESUMO

A transmissão do HIV por via sexual é a forma predominante de contágio. As políticas públicas voltadas para o diagnóstico e tratamento do HIV são um fator que têm contribuído para a redução dos casos de progressão para AIDS e óbitos nos últimos anos. Apesar disso, em 2016 foram registradas 1,8 milhão de novas infecções por HIV no Brasil. O objetivo deste trabalho é elucidar a importância do diagnóstico precoce e preciso para que o paciente soropositivo inicie o tratamento antirretroviral (TARV) no momento adequado, de modo a obter eficácia terapêutica e melhoria em sua qualidade de vida. Em relação à metodologia, para a redação deste artigo foi realizada uma busca bibliográfica nas plataformas PubMed e Scholar Google, bem como a consulta em livros. O HIV infecta as células TCD4+ e utiliza correceptores que favorecem a infecção. A falência do mecanismo de manutenção da homeostase do sistema imunológico provocada pelo vírus faz com que a infecção progrida para o quadro de AIDS. A iniciação da TARV antes que a contagem de células TCD4+ seja menor que 350 células por milímetro cúbico demonstra efeitos positivos para a resposta do organismo à TARV. O diagnóstico precoce é importante para que a TARV seja aplicada antes que o paciente atinja um número muito baixo de células TCD4+ circulantes, permitindo que o indivíduo obtenha bem-estar físico e psicossocial ao conviver com uma infecção crônica.

Palavras-chave: AIDS. TARV. Células TCD4+. Qualidade de vida.

IMPORTANCE OF EARLY HIV DIAGNOSIS FOR THERAPEUTIC EFFICACY AND WELL- BEING OF THE PATIENT

ABSTRACT

Sexually transmitted HIV is the predominant form of contagion by the virus. Public policies aimed at the diagnosis and treatment of HIV are a factor that has contributed to the reduction of cases of progression to AIDS and deaths in recent years. Despite this, in 2016, 1.8 million new HIV infections were registered in Brazil. The objective of this study is to elucidate the importance of early and accurate diagnosis, so that the seropositive patient initiates antiretroviral treatment at the appropriate time, in order to obtain therapeutic efficacy and improvement in their quality of life. For the writing of this work, a bibliographic search was carried out in PubMed and Scholar Google, and books were also consulted. HIV infects CD4+ T cells and uses co-receptors that promote infection. The failure of the mechanism of maintenance of the homeostasis of the immune system, caused by the virus, induces the infection to progress to AIDS. Initiation of ART before the CD4+ T cell count is less than 350 cells per cubic millimeter demonstrates positive effects for the response of the body to ART. Early diagnosis is important for ART to be applied before the patient reaches a very low number of circulating CD4+ cells, allowing one to obtain physical and psychosocial welfare when living with a chronic infection.

Keywords: AIDS. ART. CD4+ T cells. Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram documentados no Brasil no início da década de 1980 (BASTOS et al., 1995). Um retrovírus associado à AIDS (ARV) foi descrito por Levy et al. (1984), por meio de culturas de células T obtidas em pacientes portadores de AIDS em São Francisco, nos E.U.A. Anos mais tarde, o ARV, em conjunto com outros retrovírus causadores de linfadenopatias, passou a ser denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV) pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV) (2017).

Ainda não existe consenso sobre a gênese do HIV. Pesquisas sobre a filogenia indicam que este é derivado do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) (PAPATHANASOPOULOS et al., 2003). O contato com o sangue dos símios durante a caça é indicado como o provável meio pelo qual ocorreu, inicialmente, a infecção em humanos (GAO et al., 1999).

A infecção com HIV pode ocorrer através do contato com sangue e secreções, por via sexual, por transmissão da mãe para o filho na gravidez e por meio de transfusão sanguínea (MANAVI, 2006), sendo que a transmissão por via sexual é a forma predominante (DAVIDSON et al., 2009).

No período entre 2007 e 2016 foram identificadas 136945 ocorrências de contágio por HIV no Brasil (BRASIL, 2017), sendo que a transmissão heterossexual é a principal via de disseminação da doença (SZWARCOWALD et al., 2000). As políticas públicas voltadas para o diagnóstico e o tratamento do HIV são um fator que contribui para a redução dos casos de progressão para AIDS, bem como para óbitos, além de diminuir o número de casos de transmissão gestacional nos últimos anos (DE BRITO et al., 2006). Apesar disso, em 2016 foram registradas 1,8 milhão de novas infecções por HIV no Brasil (UNAIDS, 2017).

As estratégias de prevenção adotadas pelo governo brasileiro são pautadas na criação de material educativo, assim como no preparo dos profissionais de saúde que trabalham nos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), além da distribuição gratuita de preservativos e de seringas para usuários de drogas injetáveis (PAIVA et al., 2006).

Este trabalho foi redigido com base em um levantamento bibliográfico e tem por objetivo elucidar a importância do diagnóstico precoce e preciso para que o paciente com teste soropositivo para HIV inicie o tratamento antirretroviral no momento adequado, de modo a obter eficácia terapêutica e melhoria em sua qualidade de vida.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a redação deste trabalho, inicialmente foi realizada uma busca bibliográfica no *PubMed* e no *Scholar Google* por publicações lançadas a partir de 1º de janeiro de 2010 até a data atual. Além disso, devido à necessidade de abordar o histórico da doença, foram selecionadas também algumas publicações anteriores, desde a década de 1980, que apresentassem alta relevância para a discussão do tema proposto. Foram utilizadas como palavras de busca isoladas "HIV", "AIDS" e, como busca combinada, "HIV *diagnosis*" e "HIV *mechanism of infection*". O principal critério de exclusão se baseou em casos nos quais, após a leitura, constatou-se que os artigos não abordavam o tema central proposto neste trabalho. Também foram consultados livros. Dentre os trabalhos utilizados como referências bibliográficas desta pesquisa, 28 (vinte e oito) foram escritos em língua inglesa e outros 10 (dez) em língua portuguesa.

3 MECANISMO DA INFECÇÃO

O HIV é pertencente ao gênero *Lentivirus* (ICTV, 2017) e sua ultraestrutura é composta por duas moléculas de ácido ribonucleico de fita simples (RNA) envoltas por um capsídeo proteico. É um vírus envelopado, ou seja, apresenta um envelope lipoproteico que possui origem na membrana plasmática da célula infectada. Este envelope tem em sua superfície glicoproteínas que se aderem ao vírus através de glicoproteínas transmembranares (TURNER & SUMMERS, 1999). Existe uma matriz proteica que envolve o capsídeo, no interior do qual se localiza o genoma, além da transcriptase reversa (TR), a protease (P) e a integrase (I) (FREED, 2002).

No HIV existem três genes estruturais, dois regulatórios e quatro acessórios: o gene *env*, responsável pela produção das glicoproteínas presentes no envelope; *pol*, que sintetiza a TR, a P e a I; e o gene *gag* que produz o capsídeo viral (LARDER et al., 2001). Atualmente são conhecidos dois tipos de HIV capazes de infectar humanos, o HIV-1 e o HIV-2. A maioria das infecções registradas em escala global são causadas pelo HIV-1 (TAKEBE et al., 2004).

A multiplicação dos vírus acontece em duas fases. Na fase inicial, as partículas virais fazem ligações com receptores CD4 que se encontram na membrana da célula hospedeira através de glicoproteínas presentes no envelope. Além disso, para que ocorra a fusão entre a membrana da célula e a bicamada lipídica do envelope é necessária a participação de correceptores presentes na membrana da célula que será infectada, denominados CXCR4 e CCR5 (NAZARI & JOSHI, 2008). A glicoproteína 120 (gp120) se liga ao receptor CD4 e em seguida passa por uma modificação estrutural que permite o contato da gp120 com os correceptores CXCR4 e CCR5, provocando mudança na glicoproteína 41 (gp41). Desse modo, uma região lipofílica denominada peptídeo de fusão fica evidente e adentra a membrana da célula, induzindo a fusão da mesma com o envelope. Na sequência, o capsídeo proteico se desfaz e ocorre a penetração do RNA viral em conjunto com as enzimas que iniciarão a multiplicação das partículas virais (FREED, 2002).

A TR inicia a replicação produzindo uma molécula de DNA viral de fita dupla que forma interações com proteínas virais e constitui o chamado complexo de pre-integração (PIC). O PIC se dirige ao núcleo, onde se junta ao DNA da célula hospedeira (TELESNITSKY & GOFF, 1997).

Na fase tardia ocorre a síntese de RNAm de dois tipos. Um RNAm que não passa pelo processo de *splicing* formará o genoma dos novos vírus, enquanto o RNAm que sofre o processo de *splicing* será traduzido para sintetizar as proteínas virais (URNOVITZ & MURPHY, 1996). O RNAm que forma o genoma do vírus é empacotado por proteínas sintetizadas a partir do gene *gag* junto com as enzimas traduzidas a partir do gene *pol*. Em seguida, a partícula viral é envelopada pela membrana plasmática da célula hospedeira e o vírus torna-se apto a infectar uma nova célula (JANEWAY et al., 2002).

A portaria número 204, de 17 de fevereiro de 2016, do Ministério da Saúde, determina que os casos de pacientes infectados com o HIV (HIV⁺) ou AIDS devem ser obrigatoriamente informados aos órgãos responsáveis para que sejam incluídos na lista nacional de notificação compulsória de doenças. Contudo, mesmo existindo a obrigatoriedade de informar os novos casos, ainda existe subnotificação. Entre os anos de 2007 e 2017 foram registradas 136.945 infecções por HIV/AIDS no Brasil (BRASIL, 2017).

As relações sexuais desprotegidas são a principal via de transmissão do HIV. Em poucas horas o vírus é capaz de transpor a mucosa e começa a se disseminar para as células do tecido linfoide (BRASIL, 2013).

Por um período que dura em média dez dias, conhecido como fase eclipse, o RNA viral é indetectável no plasma. Após a infecção, a replicação viral é reforçada pela resposta imune que envia mais linfócitos para a região onde a infecção teve início. Em seguida, a infecção se alastra para os demais órgãos do tecido linfoide, produzindo um pico de carga viral plasmática por volta do 28º dia. A resposta imune não é suficiente para eliminar a infecção. O recrutamento de linfócitos T CD8 ocorre, geralmente, antes do início da produção de anticorpos.

A produção de anticorpos específicos anti-HIV marca um evento que é denominado soroconversão e, a partir daí, a carga viral tende a diminuir, finalizando a infecção aguda e marcando o início da infecção crônica. A produção inicial de anticorpos ocorre em resposta às glicoproteínas presentes no envelope (gp120 e gp41). Inicialmente, ocorre a produção de imunoglobulina M (IgM) e, posteriormente, de imunoglobulina G (IgG), porém, ao longo do tempo a produção de IgM pode recomeçar intermitentemente, impedindo que se diferencie a fase aguda da fase crônica por meio de ensaios sorológicos (BUTTÒ et al., 2010).

4 DIAGNÓSTICO DO HIV

Os testes laboratoriais visam a garantir que o diagnóstico de infecção por HIV seja feito de forma confiável e precoce. O desenvolvimento dos ensaios de terceira geração representaram um grande avanço, pois permitiram a detecção de imunoglobulinas, porém, o advento dos testes de quarta geração, com capacidade

de detectar tanto o antígeno quanto o anticorpo, possibilitou que a janela de detecção fosse reduzida. Ainda assim, os testes moleculares continuam sendo mais efetivos no diagnóstico de infecções recentes. Em pacientes nos quais a carga viral é mantida em níveis muito baixos, os chamados controladores de elite, apenas ensaios confirmatórios como *Western Blot*, *Imunoblot* ou *Imunoblot Rápido* podem confirmar o diagnóstico. Pacientes recentemente infectados podem ser facilmente diagnosticados por meio de teste de triagem de quarta geração e de um teste molecular confirmatório; controladores de elite podem ser diagnosticados com triagem de terceira ou quarta geração seguido de *Western Blot* confirmatório; enquanto pacientes que se encontram na fase crônica da infecção podem ser facilmente detectados por todas as metodologias supracitadas (BUTTÒ et al., 2010).

O teste de primeira geração é baseado na detecção de IgG de forma indireta. O ensaio imunoenzimático indireto (ELISA) é realizado em uma fase sólida, contendo o antígeno viral sobre o qual é adicionado um anticorpo (IgG) anti-HIV proveniente da amostra biológica. Em seguida, é adicionado ao meio um conjugado de anticorpo anti-IgG mais enzima e um substrato cromogênico. Os testes de segunda geração utilizam peptídeos sintéticos e antígenos recombinantes provenientes de epítomos imunogênicos que permitem aumentar a sensibilidade do ensaio e a diminuição da janela sorológica. O teste de terceira geração é similar ao anterior, porém, utiliza antígenos recombinantes tanto na fase sólida quanto no conjugado. Desse modo, é possível detectar todos os tipos de imunoglobulinas. Por fim, os testes de quarta geração, além da capacidade de detectar todos os tipos de imunoglobulinas, como o anterior, também é capaz de detectar a presença da proteína p24, proveniente do capsídeo viral. Assim, a janela sorológica é reduzida para aproximadamente quinze dias. Os testes rápidos são uma opção para quando se pretende obter o diagnóstico imediato. O resultado sai em trinta minutos e se baseia em uma reação cromogênica resultante da interação entre o reagente cromógeno e o complexo antígeno anticorpo (BRASIL, 2013).

Os testes laboratoriais são aplicáveis na avaliação da segurança na doação de sangue e no transplante de órgãos, bem como no diagnóstico de pacientes HIV⁺ e na vigilância epidemiológica (BRASIL, 2013). Esta última é extremamente

importante por fomentar a tomada de decisões do poder público nas esferas municipal, estadual e federal em relação ao HIV/AIDS (BRASIL, 2017).

Passaram-se três décadas desde a descrição do grupo de retrovírus linfotróficos humanos genericamente chamados de HIV. Esses vírus foram isolados de pacientes que desenvolveram AIDS concomitantemente a diversas doenças oportunistas (DO's) vinculadas à depleção da imunidade celular (SMALL et al., 1983). As primeiras observações laboratoriais indicaram que os pacientes afetados pela síndrome apresentaram redução no número de linfócitos circulantes, assim como redução da taxa de proliferação *in vitro*, ausência de reação cutânea a alérgenos e conversão de células T *helper* em células T citotóxicas (GOTTLIEB et al., 1981).

Posteriormente, novos estudos demonstraram que o vírus atacava especificamente células T CD4⁺ e a redução do número dessas células passou a ser utilizado como um marcador para prever o momento em que um paciente infectado por HIV desenvolveria a AIDS (MASUR et al., 1989). Essas informações fomentaram a ideia de que a destruição das células T CD4⁺ pelo vírus seria a causa da limitação da resposta imune celular causadora da AIDS. Tal pressuposto foi fortalecido por estudos realizados em primatas não humanos, nos quais a diminuição do número de células T CD4⁺ provocada por um vírus híbrido, capaz de infectar tanto humanos quanto outros primatas, levou os animais à imunodeficiência em um curto espaço de tempo (REIMANN et al., 1996).

A princípio, acreditava-se que a redução do número de células T CD4⁺ ocorria de forma progressiva, culminando em AIDS, mas alguns fatos fizeram com que esse conceito fosse questionado. A replicação do vírus acontece de forma constante e intensa durante o ciclo infeccioso, indo de encontro à demorada sucessão de infecção por HIV para AIDS (WEI et al., 1995).

O HIV apresenta mais afinidade por infectar células T CD4⁺ de memória, as quais expressam o co-receptor CCR5. Essas são a maioria das células presentes na circulação e são destruídas logo nos estágios iniciais da infecção (CHUN et al., 1997). Além disso, a forma como o sistema imunológico responde à infecção é um marcador da progressão da doença mais eficiente do que a viremia em si (DEEKS et al., 2004).

Essas considerações preconizam a inviabilidade do modelo que explica a progressão da infecção por HIV para AIDS baseada na morte de células T CD4⁺ causada pelo vírus. Desse modo, o começo da morte das células infectadas estimula os tecidos linfoides a gerar novas células T CD4⁺ da memória efetora, a partir de célula T de memória central. Progressivamente, o balanço homeostático dessas células entra em colapso e não é mais possível a renovação celular, causando a imunodeficiência (OKOYE et al., 2013).

5 O BEM-ESTAR DO PACIENTE

O quadro de imunodeficiência causado pelo HIV é marcado pela drástica redução do número de células T CD4⁺ no plasma (LUNDGREN et al., 2008). Como o número de células T circulantes é critério utilizado para se iniciar a terapia anti-retroviral (TARV), é comum que essa terapia apenas se inicie após o número de células T chegar a níveis extremamente baixos, que variam entre 200 e 250 células por milímetro cúbico (EMERY et al., 2008).

Um estudo realizado com pacientes HIV⁺ que apresentavam contagem de células T maior que 500 células por milímetro cúbico, que não haviam começado a TARV e que não apresentavam sintomas de AIDS, demonstrou que o início da terapia quando o número de células ainda é superior a 500 por milímetro cúbico apresentou respostas favoráveis na prevenção do surgimento de sintomas da AIDS quando comparado com aqueles pacientes em que a TARV foi iniciada após a contagem de células abaixar para 350 por milímetro cúbico. Esse resultado demonstrou que o início da TARV logo após o diagnóstico, independentemente da contagem de células, melhora a eficácia do tratamento (INSIGHT START STUDY GROUP et al., 2015). Além disso, a TARV é um fator preponderante para reduzir os riscos de transmissão do HIV (RODGER et al., 2014).

Há alguns anos o diagnóstico de HIV era associado a um prognóstico extremamente negativo. Atualmente, a TARV é capaz de controlar a infecção e proporcionar relativa qualidade de vida ao paciente (UNAIDS, 2013). Apesar disso, a quantidade de pessoas infectadas aumenta a cada ano, sendo difícil de se estimar o número de casos não diagnosticados (VAN SIGHEM et al., 2015).

Em relação à qualidade de vida e ao bem-estar, tratam-se de conceitos subjetivos e difíceis de serem quantificados. Sentir-se bem e estar saudável são fatores importantes na percepção de qualidade de vida de alguns pacientes HIV⁺. O diagnóstico de HIV é um evento que causa abalo emocional no paciente, porém, com a evolução do quadro clínico, o indivíduo se habitua à nova situação (MEIRELLES et al., 2016).

Os avanços nas terapias antirretrovirais contra o HIV/AIDS é um fator que ao longo dos anos aumentou a sobrevida dos pacientes e afetou positivamente sua qualidade de vida (BUCCIARDINI et al., 2000). Desse modo, a avaliação do bem-estar desses pacientes passa a considerar os fatores psicossociais em conjunto com os aspectos físicos associados à infecção (MOLASSIOTIS et al., 2002).

Como apontado, mensurar o bem-estar e a qualidade de vida de um paciente é algo subjetivo e ligado ao contexto sociocultural (MINAYO, 2000) e, devido a isso, os estudos que envolvem a avaliação desses aspectos em indivíduos infectados geralmente realizam comparações entre as percepções de pacientes sintomáticos e assintomáticos, sendo que os sintomáticos apresentam menores índices daquilo que definem por qualidade de vida e bem-estar (REVICKI, 1998). Considerando a ausência de sintomas como um fator importante para a percepção de qualidade de vida do portador de HIV, ressalta-se a importância do diagnóstico precoce e preciso para que o paciente obtenha o acompanhamento médico e psicológico adequado.

Após o diagnóstico, uma série de fatores devem ser considerados para que o paciente, juntamente ao corpo clínico, tome a decisão de iniciar a TARV. Nesse contexto, a testagem e o aconselhamento tomam posição fundamental na vida do paciente soropositivo. As campanhas de prevenção e de esclarecimento são muito importantes para que o sujeito tenha aceitação e força para enfrentar as adaptações pelas quais passará ao viver com uma infecção crônica. O acesso aos serviços de saúde e à informação são cruciais para que a terapia seja iniciada em tempo adequado a fim de garantir o bem-estar físico e psicossocial da pessoa (MEIRELLES et al., 2016).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das informações apresentadas nesta pesquisa foi possível chegar à conclusão de que existe uma nova perspectiva no entendimento da progressão da infecção por HIV. A falência da homeostase da regeneração das células do sistema imune é o real mecanismo pelo qual a infecção progride para a AIDS. Desconsiderando-se que a diminuição do número de células T circulante seja o fator que leva à imunodeficiência, é recomendável que o paciente inicie a TARV o mais precocemente possível, contribuindo para o prolongamento da homeostase do sistema imune e retardando a progressão para AIDS. Desse modo, o diagnóstico precoce é fundamental para o paciente adaptar-se à convivência com a infecção crônica e aumentar a sua possibilidade de melhoria na qualidade de vida e bem-estar físico e psicossocial.

REFERÊNCIAS

BASTOS, Francisco Inácio et al. A epidemia de AIDS no Brasil. In: **Saúde em debate**. Hucitec, 1995. p. 245-268.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. 2013.

BUCCIARDINI, Raffaella et al. Quality of life outcomes of combination zidovudine–didanosine–nevirapine and zidovudine–didanosine for antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients. **Aids**, v. 14, n. 16, p. 2567-2574, 2000.

BUTTÒ, Stefano et al. Laboratory diagnostics for HIV infection. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 46, n. 1, p. 24-33, 2010.

CHUN, Tae-Wook et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. **Nature**, v. 387, n. 6629, p. 183-188, 1997.

DAVIDSON, F. et al. Human immunodeficiency virus 1 subtypes detected in Scottish blood donors. **Vox sanguinis**, v. 96, n. 2, p. 160-162, 2009.

DE BRITO, Ana Maria et al. Tendência da transmissão vertical de Aids após terapia anti-retroviral no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. supl., p. 18-22, 2006.

DEEKS, Steven G. et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. **Blood**, v. 104, n. 4, p. 942-947, 2004.

EMERY, Sean et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. **The Journal of infectious diseases**, v. 197, n. 8, p. 1133-1144, 2008.

FREED, E. O. HIV-1 replication. **Somatic Cell and Molecular Genetics**, n. 26, p. 13-33, 2002.

GAO, Feng et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. **Nature**, v. 397, n. 6718, p. 436, 1999.

GOTTLIEB, Michael S. et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1425-1431, 1981.

INSIGHT START STUDY GROUP et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 2015, n. 373, p. 795-807, 2015.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES – ICTV. **ICTVdB**: the universal virus database: version 4. Disponível em: <<https://talk.ictvonline.org/>>. Acesso em: 22 jul. 2017

JANEWAY, C. A.; et al. O sistema imune na saúde e na doença. In: **Imunobiologia**. 5. ed. Artmed, 2002

LARDER, B. et al. **HIV resistance and implications for therapy**. 2. ed. MEDICOM Inc.: Atlanta, 2001.

LEVY, Jay A. et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. **Science**, v. 225, p. 840-843, 1984.

LUNGGREN, Jens D. et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 8, p. 1145-1155, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico**: Dezembro 2017, Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/05/2016_034-Aids_publicacao.pdf>. Acesso em: 22 de junho de 2017.

MANAVI, K. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, n. 20, p. 923-940, 2006.

MASUR, Henry et al. CD 4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Annals of internal medicine**, v. 111, n. 3, p. 223-231, 1989.

MEIRELLES, Betina Horner Schlindwein et al. Percepções da qualidade de vida de pessoas com HIV/Aids. **Northeast Network Nursing Journal**, v. 11, n. 3, 2016.

MINAYO, Maria Cecília de Souza et al. **Qualidade de vida e saúde**: um debate necessário. 2000.

MOLASSIOTIS, A. et al. A pilot study of the effects of cognitive-behavioral group therapy and peer support/counseling in decreasing psychological distress and improving quality of life in Chinese patients with symptomatic HIV disease. **AIDS patient care and STDs**, v. 16, n. 2, p. 83-96, 2002.

NAZARI, Reza; JOSHI, Sadhna. CCR5 as target for HIV-1 gene therapy. **Current gene therapy**, v. 8, n. 4, p. 264-272, 2008.

OKOYE, Afam A.; PICKER, Louis J. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunological reviews**, v. 254, n. 1, p. 54-64, 2013.

PAIVA, Vera; PUPO, Ligia Rivero; BARBOZA, Renato. O direito à prevenção e os desafios da redução da vulnerabilidade ao HIV no Brasil. **Revista de saúde pública**, v. 40, p. 109-119, 2006.

PAPATHANASOPOULOS, Maria A.; HUNT, Gillian M.; TIEMESSEN, Caroline T. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa—a review. **Virus genes**, v. 26, n. 2, p. 151-163, 2003.

REIMANN, Keith A. et al. A chimeric simian/human immunodeficiency virus expressing a primary patient human immunodeficiency virus type 1 isolate env causes an AIDS-like disease after in vivo passage in rhesus monkeys. **Journal of virology**, v. 70, n. 10, p. 6922-6928, 1996.

REVICKI, Dennis A.; SORENSEN, Sonja; WU, Albert W. Reliability and validity of physical and mental health summary scores from the Medical Outcomes Study HIV Health Survey. **Medical care**, v. 36, n. 2, p. 126-137, 1998.

RODGER, Alison et al. 153LB: HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. **21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**. 2014. p. 3-6.

SMALL, Catherine Butkus et al. Community-acquired opportunistic infections and defective cellular immunity in heterosexual drug abusers and homosexual men. **The American journal of medicine**, v. 74, n. 3, p. 433-441, 1983.

SZWARCWALD, Celia Landmann et al. **A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996**: uma análise espacial. 2000.

TAKEBE, Yutaka; KUSAGAWA, Shigeru; MOTOMURA, Kazushi. Molecular epidemiology of HIV: tracking AIDS pandemic. **Pediatrics international**, v. 46, n. 2, p. 236-244, 2004.

TELESNITSKY, A.; GOFF, S. P. **Reverse transcriptase and the generation of retroviral DNA**. 1997.

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, n. 285, p. 1-32, 1999.

UNAIDS. **Resumo Global da Epidemia de AIDS**, Brasil. Disponível em: <<http://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 23 de jun. 2017.

URNOVITZ, Howard B.; MURPHY, William H. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease. **Clinical microbiology reviews**, v. 9, n. 1, p. 72-99, 1996.

VAN SIGHEM, Ard et al. Estimating HIV incidence, time to diagnosis, and the undiagnosed HIV epidemic using routine surveillance data. **Epidemiology**, Cambridge, Massachusetts, v. 26, n. 5, p. 653, 2015.

WEI, Xiping et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Nature**, v. 373, n. 6510, p. 117-122, 1995.