

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. 8:1 (2015)

February 2015

Article link:

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=121>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies.



A Resposta Imunológica à Infecção pelo Vírus HIV: Principais Alterações Imunopatológicas

Immunologic Response to HIV Infection: Main Immunopathological Alterations

D. Geraldelli & L.Castoldi

Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso, Sinop, Brasil.

Author for correspondence: lindseycastoldi@gmail.com

Resumo. A degradação intensa das células de defesa provocadas pelo vírus HIV no organismo e a rapidez com que o genoma viral sofre mutações para escapar da resposta imune inicial são as principais dificuldades no combate a doenças oportunistas e na criação de uma vacina eficaz para esse vírus. Nas doenças oportunistas comuns aos pacientes HIV positivos, como a tuberculose, candidíase e toxoplasmose, observa-se que um dos fatores de risco é a diminuição na contagem de linfócitos T CD4⁺ e a alta carga viral plasmática, deixando o organismo susceptível a esses patógenos. Apesar da eficácia da terapia antirretroviral, esta não promove a eliminação total do vírus, apenas elimina os vírus presentes no plasma e, na interrupção do tratamento, as células T CD4⁺ latentes infectadas podem reestabelecer a infecção, conferindo uma grande barreira para a cura definitiva do HIV. Atualmente estudos têm avaliado a inibição das enzimas histona deacetilases (HDAC) classe I como estratégia para induzir a expressão gênica viral e, por consequência, o esvaziamento gradativo dos reservatórios latentes dos vírus, aprimorando a ação da terapia antirretroviral. Assim, a monitorização da ativação imune e contagem de linfócitos T CD4⁺ são de fundamental importância para o prognóstico do paciente soropositivo, bem como o diagnóstico precoce das doenças oportunistas, a fim de se evitar complicações dessas doenças.

Palavras-chave: infecção HIV, resposta imune, AIDS, células T CD4⁺.

Abstract. The intense degradation of defense cells caused by the human immunodeficiency virus (HIV) in an organism and the speed at which the viral genome mutates to escape the initial immune response are the prime difficulties in combating opportunistic diseases and in creating an efficient vaccine for this virus. The common opportunistic diseases observed for HIV positive patients include tuberculosis, candidiasis and toxoplasmosis. One of the risk factors is the decrease in CD4+ T-lymphocyte count and the high plasmatic viral load, rendering the organism susceptible to these pathogens. Despite the effectiveness of antiretroviral therapy, this does not provide total elimination of the virus, only eliminating the virus present in the plasma. On treatment withdrawal, the infected latent CD4+ T-cells can re-establish the infection, conferring a large barrier to definitive HIV cure. Current studies have evaluated the inhibition of class I histone diacetylase (HDAC) enzymes as a strategy to induce the viral gene expression and, consequently, the gradual emptying of latent reservoirs of the virus, improving the action of antiretroviral therapy. Thus, the monitoring of immune activation and counting of CD4+ T-lymphocytes are of fundamental importance to the prognosis of HIV patients, along with early diagnoses of opportunistic diseases, in order to avoid complications from these diseases.

Keywords: HIV infection, immune response, AIDS, CD4⁺ T cells.

Contextualização e Análise

De acordo com dados recentes do Ministério da Saúde (2013) foram registrados cerca de 686.478 casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) no Brasil no período de 1980, ano em que o primeiro caso foi diagnosticado no país, até junho de 2013, o que demonstra a grande incidência

da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV - Human Immunodeficiency Virus).

O HIV tem como principal ação a degradação progressiva das células do sistema imune, levando a uma imunossupressão do organismo e, conseqüentemente, deixando o indivíduo portador susceptível a várias doenças oportunistas e neoplasias raras (Tasca et al., 2012).

Essa extrema imunossupressão caracteriza a AIDS (Tasca et al., 2012).

Dentre as doenças oportunistas mais comuns estão a tuberculose pulmonar, pneumonia, candidíase e toxoplasmose (Pereira et al., 2007), sendo a tuberculose a mais frequente no paciente HIV positivo, com o maior número de óbitos nessa população (Jamal & Moherdoui, 2007). Pereira et al. (2007) observaram que a maior parte dos óbitos de pacientes com HIV/AIDS foram daqueles com predominância de doenças oportunistas no período antes do tratamento.

A imunossupressão típica da infecção pelo vírus HIV é decorrente da diminuição dos linfócitos T, sendo estes marcadores importantes para o acompanhamento da evolução do quadro clínico e do risco de infecções oportunistas, bem como pela carga viral, associada principalmente à progressão da doença e morte (Miziara et al., 2004).

De acordo com o Ministério da Saúde (2012), os valores são considerados alterados quando as contagens de linfócitos T estão abaixo de 500 células/mm³ (ou < 24-28%). Pacientes com contagens abaixo de 200 células/mm³ (ou < 14-16%) apresentam um risco bastante aumentado para processos oportunistas e pacientes com contagens abaixo de 100 células/mm³ (ou < 5-10%) apresentam um quadro de imunodeficiência grave (Brasil, 2012).

O desenvolvimento de doenças oportunistas associadas à infecção pelo HIV parece ser também decorrente de alterações na função dos macrófagos. Estudos demonstram que a proteína regulatória produzida pelo HIV (NEF) é capaz de reduzir a expressão de receptores de reconhecimento padrão (CD36) na superfície das células, associado à diminuição do processo de fagocitose (Olivetto et al., 2014).

As respostas imunes inatas à infecção pelo HIV são principalmente a intensa produção de citocinas, como interleucina (IL)-1 e interferon (IFN)-1, e a ativação das células natural killers (NK), que podem controlar temporariamente a replicação do HIV através da apoptose de células infectadas (MC Michael et al., 2010).

As respostas imunes específicas mediadas pelas células T surgem quando a viremia se aproxima do seu pico, atingindo o máximo da resposta e consequente redução da carga viral plasmática (CVp) (MC Michael et al., 2010). Os anticorpos que neutralizam os vírus desenvolvem-se lentamente, aproximadamente 12 semanas ou mais após a transmissão do vírus HIV, entretanto, de acordo com MC Michael et al. (2010), esse anticorpos iniciais não reagem aos vírus mutantes, sendo ineficazes contra a infecção.

As alterações imunológicas observadas após a infecção primária pelo HIV tem fundamental importância, pois a resposta gerada pode dar pistas sobre a progressão da doença, uma vez que nesta fase a ativação imune resulta na destruição rápida

de células T CD4⁺ e na produção de citocinas pró-inflamatórias, que favorecem a replicação do vírus e sua difusão para os tecidos linfóides (Cossarizza et al., 2012).

Em estudo realizado por Cossarizza et al. (2012), no qual foram monitoradas as contagens de células T CD4⁺ e CVp dos pacientes no período de um mês a 4 anos após a infecção primária, foi observado que a contagem de células T CD4⁺, bem como sua ativação, aumentou durante os primeiros três meses, com declínio gradual nos meses seguintes, acompanhada da diminuição na CVp, até a sua estabilização no segundo mês de infecção (Cossarizza et al., 2012). Neste mesmo estudo, os pacientes com menor frequência de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ ativados nos primeiros dois meses após a infecção apresentaram maior duração do período assintomático sem tratamento antirretroviral (Cossarizza et al., 2012), confirmando que a menor ativação imune aumenta o tempo assintomático sem terapia antirretroviral, mantendo a contagem de linfócitos T CD4⁺ relativamente alta. Do ponto de vista de Cossarizza et al. (2012), a identificação desse parâmetro deve ser considerada para os pacientes com infecção primária pelo HIV.

Alfonzo et al. (2012) realizaram uma pesquisa avaliando a hipótese de que a funcionalidade das células T são importantes na progressão da infecção pelo HIV em crianças infectadas por transmissão vertical. Neste estudo foram avaliados dois perfis de pacientes, os chamados progressores rápidos (PRs), que começam a apresentar sintomas da AIDS nos primeiros meses de vida, e os progressores lentos (PLs), que permanecem assintomáticos por vários anos (Alfonzo et al., 2012). O estudo demonstrou que os PRs apresentam redução dos linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ e menor produção de citocinas como IL-10, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IFN- γ em comparação com os PLs (Alfonzo et al., 2012). A expressão do receptor da IL-7 também foi avaliada neste estudo.

A IL-7 é uma citocina importante para o desenvolvimento e manutenção dos linfócitos T e o seu receptor (IL-7R α) está localizado na superfície dos linfócitos T e B e das células NK (Alfonzo et al., 2012). A perda da expressão de IL-7R α induzida pela ativação imune pode tornar as células mais susceptíveis a apoptose (Alfonzo et al., 2012). Neste sentido, foi observado que os PRs apresentam redução da expressão desse receptor nos linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, enquanto que os PLs apresentaram valores semelhantes do grupo controle, associado a níveis elevados de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ e menor frequência de apoptose destas células, sugerindo que a expressão de IL-7R α está inversamente correlacionada à ativação imune e à apoptose (Alfonzo et al., 2012).

Em estudo realizado por Eriksson et al. (2012) investigou-se a expressão de moléculas CD96 por linfócitos T CD8⁺ em indivíduos

infectados, não tratados e com altas cargas virais (não controladores) e baixas cargas virais (controladores). A hipótese era de que a expressão de CD96 seria maior em pacientes infectados, devido à ativação imune persistente, porém, inesperadamente a expressão de CD96 em linfócitos T CD8⁺ foi significativamente menor em indivíduos infectados em relação a indivíduos saudáveis e, entre os infectados, a expressão de CD96 foi maior no grupo dos controladores (Eriksson et al., 2012). Dessa forma, apesar do CD96 ser considerado um marcador de ativação de células T, a infecção pelo HIV parece promover a regulação negativa da expressão dessa molécula, podendo ser um marcador adicional útil para verificação o acompanhamento da função efetora das células de defesa e a progressão da doença.

As células NKT coexpressam marcadores de células NK e linfócitos T, sendo cruciais para o desenvolvimento das respostas imunes devido a sua habilidade em produzir citocinas, como o IFN- γ e induzir a apoptose de células infectadas (Jiang et al., 2014). Indivíduos não progressores de longo tempo (portadores assintomáticos a mais de 10 anos) apresentam um número elevado de células NKT produtoras de IFN- γ e CD107⁺ (Jiang et al., 2014). A expressão de CD107 é um indicador de atividade lítica da célula NKT, sendo expresso devido a sua degranulação. Além disso, a presença de células NKT IFN- γ ⁺ CD107⁺ está inversamente correlacionada com o número de partículas virais (Jiang et al., 2014).

Assim, a evolução da infecção pelo vírus HIV ao quadro de imunossupressão depende de um nível adequado de atividade das células de defesa. Respostas exacerbadas resultam na destruição maciça dos linfócitos T, enquanto que respostas moderadas são favoráveis ao controle da replicação viral e preservação dessas células.

Além disso, o vírus HIV em resposta à atividade imunológica intensa sofre mutações em seus epítopos para escapar do reconhecimento e destruição pelos linfócitos T CD8⁺ (Liu et al., 2013). Durante o estudo de Liu et al. (2013) foram mapeadas as respostas primárias dos linfócitos T específicas para o HIV e o tempo de escape do vírus foi medido para cada epítipo, observando-se que as alterações de escape surgem quase tão rapidamente quanto às células T CD8⁺ específicas para o antígeno viral. Essas mutações continuam durante todo o curso da infecção e a perda de células T após a mutação viral implica na perda completa do epítipo, impedindo o vírus de reverter sua sequência original, conferindo um dos maiores impasses para a efetividade de uma possível vacina (MC Michael et al., 2010).

A combinação entre a imunodominância de células T (capacidade individual em responder a um determinado antígeno de acordo com seu genótipo) e a entropia dos epítopos virais explica boa parte do tempo de escape dos vírus HIV das células T CD8⁺

(Liu et al., 2013). *In vivo*, observou-se que as células T específicas dominantes matam ou suprimem as células infectadas (subdominantes), porém o surgimento de epítopos mutantes nos vírus reduz seu tempo de fuga, mesmo sendo mantida a pressão das células T específicas (Liu et al., 2013).

Santos et al. (2009) descreveram a diversidade genética e resistência aos antirretrovirais de epítopos isolados do HIV-1 e correlacionaram os resultados com os dados epidemiológicos e estágios clínicos da doença, constatando que houve grande diversidade do HIV-1 e elevado percentual de isolados resistentes ao tratamento. Segundo Santos et al. (2009) a baixa escolaridade, a questão do preconceito e as condições socioeconômicas que levam a não adesão e interrupção do tratamento fecham o ciclo vicioso que causa a falência terapêutica e o desenvolvimento de novas mutações adaptativas do vírus.

Apesar da eficácia da terapia antirretroviral observada no tratamento de indivíduos infectados pelo vírus HIV, suprimindo a replicação viral e mantendo controlada a contagem de células T CD4⁺, esta não promove a cura da infecção com eliminação total do vírus. Dessa forma, quando a terapia é interrompida os linfócitos T CD4⁺ infectados em repouso reestabelecem a infecção, tornando-se uma grande barreira para a cura definitiva do HIV (Pace et al., 2012).

De acordo com estudos *in vitro* de Pace et al. (2012), os linfócitos Th infectados em repouso são capazes de produzir uma proteína viral, Gag HIV, sem a ocorrência de propagação viral, sugerindo que estas células podem ser reconhecidas por células efetoras imunes. Entretanto, a produção da proteína viral não resulta na liberação de vírus infecciosos detectáveis e assim as células latentes não são afetadas pela terapia antiviral (Pace et al., 2012), conferindo outro grande impasse para erradicar o HIV.

O período de latência do vírus é caracterizado pela integração do DNA viral no genoma celular e pela sua transcrição silenciosa, sem estimulação por fatores de transcrição celular e proteínas reguladoras do HIV (Archin et al., 2009).

O DNA da célula eucariótica e, consequentemente, o genoma viral (região promotora) é condensado na cromatina e envolvido por um octâmero de histonas (nucleossoma), e as modificações pós-traducionais nos aminoácidos terminais dessas histonas – como acetilação, metilação, fosforilação – definem a expressão gênica positiva ou negativamente (Archin et al., 2009). As enzimas histona deacetilases (HDAC) são reguladoras da latência do HIV, sendo que a HDAC de classe I remodela a cromatina, resultando na repressão da expressão do genoma viral e sua produção (mantendo o período de repouso) (Archin et al., 2009). Neste sentido, a inibição da enzima favorecerá a expressão gênica e o crescimento do

vírus nos linfócitos T CD4⁺, deixando-os susceptíveis à ação dos antirretrovirais e esvaziando parcialmente os reservatórios latentes (Archin et al., 2009).

Atualmente, vários inibidores de HDAC estão sendo estudados, porém, até o momento apenas o ácido valpróico foi combinado com a terapia antirretroviral em ensaios clínicos (Matalon et al., 2011). Neste caso, foi observado que a administração do ácido valpróico, concomitante ou não à terapia antirretroviral, apresentou ação limitada, sendo um fraco inibidor da HDAC, não sendo seletivo para as enzimas específicas do HIV, revelando pequeno ou nenhum efeito na redução de células infectadas (Matalon et al., 2011).

Dessa forma, outros inibidores mais seletivos e eficazes com relação à especificidade na expressão do HIV estão sendo estudados (Matalon et al., 2011). O Vorinostat (ácido suberoilânilida hidroxâmico – SAHA) é um inibidor seletivo da enzima HDAC de classe I, importante na repressão da expressão gênica viral do HIV. Archin et al. (2012) estudaram os efeitos *in vitro* do Vorinostat em células T CD4⁺ latentes isoladas de pacientes com viremia diminuída pelo tratamento com antirretrovirais, no qual foi observado um aumento significativo na expressão de RNA do HIV por linfócitos T CD4⁺ em repouso (Archin et al., 2012).

Outro inibidor da HDAC em estudo é o Givinostat, com efeito, cerca de 10 vezes mais eficiente em comparação ao ácido valpróico, e o Belinostat, também com ação inibidora na HDACI, porém menos potente que o Givinostat (Matalon et al., 2011). Recentemente, um novo inibidor tem despertado interesse para o desenvolvimento de testes clínicos por apresentar resultados significativamente mais potentes que os anteriormente citados, o Panobinostat foi capaz de estimular a replicação viral em células T latentes, em baixas concentrações, associado ao aumento da expressão do marcador de ativação CD69 nestas células (Rasmussen et al., 2013).

Atualmente, não existem vacinas disponíveis para a prevenção da infecção pelo HIV. Khan (2013) cita um modelo de vacina de DNA, no qual a imunogenicidade da vacina foi aumentada pela a melhoria do vetor DNA. Alguns pacientes desenvolvem naturalmente anticorpos anti-HIV e estes anticorpos são eficientes em suprimir a infecção estabelecida (Klein et al., 2013). Neste sentido, através da técnica do DNA recombinante e clonagem destes anticorpos, vacinas estão sendo testadas em animais, apresentando resultados favoráveis quanto à prevenção da infecção pelo vírus (Klein et al., 2013). Assim, Klein et al. (2013) sugere que as novas abordagens para a vacinação podem ser desenvolvidas através da adaptação das estratégias imunológicas naturais e os próximos anos devem revelar se estes resultados podem ser traduzidos de

forma eficaz para a criação efetiva de uma vacina capaz de proteger a população.

Considerações finais

As infecções oportunistas que ocorrem em pacientes com HIV/AIDS se devem principalmente à depleção de linfócitos T CD4⁺ que o vírus provoca. Portanto, a monitorização da contagem de linfócitos T CD4⁺ e Cvp é de fundamental importância para o prognóstico do paciente soropositivo, assim como o diagnóstico precoce de doenças oportunistas, a fim de evitar complicações dessas doenças.

A rapidez com que os epítomos virais sofrem mutações torna-se um grande desafio para a criação de vacinas capazes de imunizar a população. Além disso, as terapias antirretrovirais usuais apenas combatem os vírus presentes no plasma, não atuando no genoma viral latente nas células, permitindo que a infecção se restabeleça.

A sugestão do uso de inibidores da HDAC como nova classe terapêutica de antirretrovirais, promovendo a expressão gênica viral e maior susceptibilidade a resposta imune, necessita de mais investigações, principalmente quanto à dosagem e segurança desses fármacos na administração concomitante à antirretrovirais *in vivo*, o que são metas importantes para estudos futuros (Archin et al., 2012a).

Referências

- ALFONZO, MA., DIAZ, A., SICILIANO, L., LOPEZ, MG., HUNG, A., GARCIA, JF. Estado funcional dos linfócitos TD4⁺ e CD8⁺ e seu papel na progressão lenta da infecção por HIV em pacientes pediátricos. *J. Pediatr. (Rio J.)* 88: 161-168, 2012. URL: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v88n2/a11v88n2.pdf>
- ARCHIN, NM., ESPESETH, A., PARKER, D., CHEEMA, M., HAZUDA, D., MARGOLIS, DM. Expression of latent HIV induced by the potent HDAC inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 25: 207–212, 2009. URL: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/aid.2008.0191>
- ARCHIN, NM., VAIDY, NK., KURUCA, JD., LIBERTY, AL., WIEGAND, A., KEARNEY, MF., COHEN, MS., COFFIN, JM., BOSCH, RJ., GAY, CL., ERON, JJ., MARGOLIS, DM., PERELSON, AS. Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4⁺ cell HIV-1 infection without accelerating the decay of latent infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 9523-9528, 2012a. URL: <http://www.pnas.org/content/109/24/9523.full.pdf+html>
- ARCHIN, NM., LIBERTY, AL., KASHUBA, AD., CHOUDHARY, SK., KURUC, JD., CROOKS, AM., PARKER, DC., ANDERSON, EM., KEARNEY,

- MF., STRAIN, MC., RICHMAN, DD., HUDGENS, MG., BOSCH RJ., COFFIN, JM., ERON, JJ., HAZUDA, DJ., MARGOLIS, DM. Administration of Vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 25: 482-485, 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704185/pdf/nihms383721.pdf>
- BRASIL, Ministério da Saúde. 2013. <http://bvsmis.saude.gov.br>
- BRASIL, Ministério da Saúde. 2012. <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.html>
- COSSARIZZA, A., BERTONCELLI, L., NEMES, E., LUGLI, E., PINTI, M., NASI, M., DE BIASI, S., GIBELLINI, L., MONTAGNA, JP., VECCHIA, M., MANZINI, L., MESCHIARI, M., BORGHI, V., GUARALDI, G., MUSSINI, C. T cell activation but not polyfunctionality after primary HIV infection predicts control of viral load and length of the time without therapy. *Public Library of Science* 7: 1-12, 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3517542/pdf/pone.0050728.pdf>
- ERIKSSON, EM., KEH, CE., DEEKS, SG., MARTIN, JN., HECHT, FM., NIXON, DF. Differential expression of CD96 surface molecule represents CD8⁺ T cells with dissimilar effector function during HIV-1 infection. *Public Library of Science* 7: 1-8, 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521672/pdf/pone.0051696.pdf>
- JAMAL, LF., MOHERDAUI, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Rev. Saúde Pública* 41: 104-110, 2007. URL: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6545.pdf>
- JIANG, Y., CUI, X., CUI, C., ZHANG, J., ZHOU, F., ZHANG, Z., FU, Y., XU, J., CHU, Z., LIU, J., HAN, X., LIAO, C., WANG, Y., CAO, Y., SHANG, H. The function of CD3⁺CD56⁺NKT cells in HIV-infected individuals. *BioMed Research International* 2014: 1-9, 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977420/pdf/BMRI2014-863625.pdf>
- KHAN, KH. DNA vaccines: roles against diseases. *Germes*. 3: 26-35, 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882840/pdf/germs-03-01-026.pdf>
- KLEIN, F., MOUQUET, H., DOSENOVIC, P., SCHEID, JF., SCHARF, L., NUSSENZWEIG, MC. Antibodies in HIV-1 vaccine development and therapy. *Science* 341: 1199-1204, 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970325/pdf/nihms560651.pdf>
- LIU, MK., HAWKINS, N., RITCHIE, AJ., GANUSOV, VV., WHALE, V., BRACKENRIDGE, S., LI, H., PAVLICEK, JW., CAI, F., ROSE-ABRAHAMS, M., TREURNICHT, F., HRABER, P., RIOU, C., GRAY, C., FERRARI, G., TANNER, R., PING, LH., ANDERSON, JA., SWANSTROM, R.; CHAVI, CB., COHEN, M., KARIM, SS., HAYNES, B., BORROW, P., PERELSON, AS., SHAW, GM., HAHN, BH., WILLIAMSON, C., KORBER, BT., GAO, F., SELF, S., MCMICHAEL, A., GOONETILLEKE, N. Vertical T cell immunodominance and epitope entropy determine HIV-1 escape. *The Journal of Clinical Investigation* 123: 380-393, 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3533301/pdf/JCI65330.pdf>
- MATALON, S., RASMUSSEN, TA., DINARELLO, C A. Histone deacetylase inhibitors for purging HIV-1 from the latent reservoir. *Mol. Med.* 17: 466 -472, 2011. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105138/pdf/11_76_matalon.pdf
- MCMICHAEL, AJ., BORROW, P., TOMARAS, GD., GOONETILLEKE, N., HAYNES, BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat. Rev. Immunol.* 10: 11-23, 2010. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119211/pdf/nihms300023.pdf>
- MIZIARA, ID., LIMA, AS., LA CORTINA, AC. Candidíase oral e leucoplasia pilosa como marcadores de progressão da infecção pelo HIV em pacientes brasileiros. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 70: 310-314, 2004. URL: <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v70n3/a05v70n3.pdf>
- OLIVEIRA, PM., MASCARENHAS, RE., FERRER, SR., OLIVEIRA, RPC., TRAVESSA, IEM., GOMES, MVC., GRASSI, MFR. Vulvovaginites em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 30: 121-126, 2008. URL: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n3/3170.pdf>
- OLIVETTA, E., TIRELLI, V., CHIOZZINI, C., SCAZZOCCHIO, B., ROMANO, I., ARENACCIO, C., SANCHEZ, M. HIV-1 Nef Impairs Key Functional Activities in Human Macrophages through CD36 Downregulation. *PLOS ONE* 9: 1-21, 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976297/pdf/pone.0093699.pdf>
- PACE, M.J, GRAF, EH., AGOSTO, LM., MEXAS, AM., MALE, F., BRADY, T., BUSHMAN, FD., O'DOHERTY, U. Directly infected resting CD4⁺ T cells can produce HIV Gag without spreading

- infection in a model of HIV latency. Public Library of Science Pathogens 8: 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406090/pdf/ppat.1002818.pdf>
- PEREIRA, CCA., MACHADO, CJ., RODRIGUES, RN. Perfis de causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS nos municípios de São Paulo e Santos, Brasil, 2001. Cad. Saúde Pública. 23: 645-655, 2007. URL: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v23n3/23.pdf>
- RASMUSSEN, TA., SCHMELTZ SØGAARD, O., BRINKMANN, C., WIGHTMAN, F., LEWIN, SR., MELCHJORSEN, J., DINARELLO, C., ØSTERGAARD, L., TOLSTRUP, M. Comparison of HDAC inhibitors in clinical development; effect on HIV production in latently infected cells and T-cell activation. Hum. Vaccin. Immunother. 9: 993-1001, 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899169/pdf/hvi-9-993.pdf>
- SANTOS, ES., ARAUJO, AF., GALVAO-CASTRO, B., ALCANTARA, LCJ. Diversidade genética do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em mulheres infectadas de uma cidade do nordeste do Brasil. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 31: 609-614, 2009. URL: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n12/v31n12a06.pdf>
- TASCA, KI., CALVI, SA., SOUZA, LR. Immunovirological parameters and cytokines in HIV infection. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 45: 663-669, 2012. URL: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v45n6/02.pdf>