ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS E IMUNOLÓGICAS DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS

CYTOGENETIC AND IMMUNOLOGICAL CHANGES OF HIV INFECTION IN ADULTS

Eduarda Ketlyn[1], Gabriela Brandão[1], Joice F. Fonseca[2], Victoria Boncompagni[1].

1. Acadêmico(a) do curso de graduação Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário UNA, Campus Contagem.
2. Doutora e mestre em Parasitologia. UFMG, 2000. Professora adjunta do Centro Universitário de Contagem – UNA – Contagem, MG. joice.fonseca@prof.una.br.

RESUMO:

A infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) ocorre quando, ao entrar na via sanguínea, os vírus acessam células que serão utilizadas como hospedeiras. As células invadidas fornecem aos vírus as ferramentas necessárias à multiplicação, dando origem a novas partículas virais maduras e infectantes. A presença do vírus no organismo do indivíduo infectado desencadeia uma série de alterações. Destas, as principais observadas foram a diminuição de linfócitos T CD4, a produção de anticorpos, a síntese de citocinas e quimosinas, o surgimento de células NK (Natural Killer), a produção de interferon, a elevação dos níveis de carga viral plasmática e a apoptose de células infectadas e de suas precursoras. O presente estudo, que tem como objetivo identificar e descrever as alterações citogenéticas e imunológicas causadas pela infecção do HIV em indivíduos adultos, foi realizado no formato de revisão integrativa, utilizando artigos de artigos de revisão, livros acadêmicos de patologia e portais governamentais. O resultado deste trabalho se mostra relevante, porque prever as alterações nos organismos infectados é conveniente ao desenvolvimento de drogas, tratamentos e medidas profiláticas, além disso é necessário aos acadêmicos e profissionais da saúde para o diagnóstico da doença.
Palavras chaves: HIV, AIDS, Patogenia do HIV, Imunopatogênese, Patogênese.

ABSTRACT:

The HIV infection (human immunodeficiency virus) come when the virus access for cells to use as a host in bloodstream. The invaded cells provide to virus the necessary tools for duplication, originate new viral particles mature and infectious. The presence of the virus in the infected individual's body triggers a series of changes. Of these, the main ones observed were the decrease of CD4 T lymphocytes, the production of antibodies, the cytokines and chymosins synthesis, the emergence of NK (Natural Killer) cells, the production of interferon, the elevation of plasma viral load levels and apoptosis of infected cells and their precursors. The present study, which have aims to identify and define how cytogenetic and immunological alterations caused by HIV infection in adults, was carried out in an integrative review format, using review articles, academic pathology books and government site. The result of this work is relevant, because note how changes in infected organisms is convenient for the development of drugs, treatments and prophylactic actions it is also necessary for academics and health professionals to diagnose the disease.
Keywords: HIV, AIDS, Virus Pathogenesis, immunopathogenesis, pathogenesis

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo descreve alterações citogenéticas e imunológicas pelo vírus HIV em adultos, no formato de revisão integrativa, desenvolvido através de pesquisas em bancos de dados (como BVS, SciELO, PUBMED, RBAC, Google Acadêmico) e em portais acadêmicos e governamentais.

No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de AIDS, notificados no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), com uma taxa de detecção de 17,8/100 mil habitantes, totalizando, no período de 1980 a junho de 2020, 1.011.617 casos de aids detectados no país (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/AIDS 2020).

HIV (Humam Immunodeficiency virus) é uma sigla em inglês para nomear o vírus da imunodeficiência humana. Ele pertence à família *Retroviridade*, e ao gênero *Lentivirinae*. Esse vírus é responsável pela depleção de células T, monócitos, macrófagos e células dendriticas, pela deterioração do sistema imune, ocasionando a patologia da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) (NETO, et al. 2021).

A infecção acontece devido a transferência de partículas virais, a partir de fluídos contaminados, que podem ocorrer a partir de relação sexual desprotegida, contato com sangue infectado (por meio de transfusões ou de equipamentos perfurocortantes contaminados) transmissão vertical (por via intrauterina, durante o parto, ou através do aleitamento materno) (LUCIW PA, 1996). Os fatores que podem aumentar os riscos de transmissão são a alta viremia, a imunodeficiência avançada e a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) (QUINN TC; OVERBAUGH J, 2005).

O ciclo viral inicia-se quando a proteína de superfície do vírus gp120 se liga com o receptor CD4+ da célula do hospedeiro, presente em linfócitos, células dendríticas e macrófagos. A entrada ocorre com a fusão do vírus e da membrana da célula, reação intermediada pela gp41. No citoplasma da célula hospedeira, o RNA viral é convertido em DNA pela enzima transcriptase reversa. Esse DNA criado integra-se ao genoma do indivíduo por meio da enzima integrase. Há a finalização do ciclo através da enzima protease, que cliva proteínas para atuar na maturação da partícula viral, após esse processo ocorre a saída do vírus recém-formado da célula por brotamento, o qual infecta novas células (VICENTE LR, et al, 2010).

A depleção de células T CD4 é característica da infecção do HIV. Isso é consequência do aumento de apoptose e da diminuição da síntese celular (LICHTFUSS et al,

2011; HSUE et al, 2006; MEIER et al, 2009). Essa infecção, também é caracterizada pela ativação imune dos efeitos diretos do HIV, como um ligante para o receptor (TLR7 e TLR 8) levando à produção de interferon-α; a translocação microbiana, dentre outros fatores (LICHTFUSS et al, 2011; HSUE et al, 2006; MEIER et al, 2009).

A abordagem da patogênese e imunopatogênese do HIV é necessária para aprimorar o conhecimento patológico da infecção e descobrir métodos para amenizar as alterações, impedir a transmissão e vetar a progressão da doença.

2. OBJETIVO

O estudo tem o objetivo de descrever quais são as alterações citogenéticas e imunológicas da infecção pelo HIV em adultos, com o intuito de entender esses processos patológicos que ajudaram no prognóstico do paciente, além de viabilizar a busca por métodos que inibem a progressão da infecção.

3. METODOLOGIA

O estudo é uma revisão integrativa com característica exploratória. Foram utilizadas técnicas de coleta de informações, imagens e dados entre os anos de 2000 a 2020. Para o estudo foi coletado artigos em bancos de dados como BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PUBMED (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), RBAC (Revista Brasileira de Análises Clínicas) e a ferramenta Google Acadêmico, utilizando as palavras chaves HIV, AIDS, Patogenia do HIV, Imunopatogênese, Patogênese. Foram utilizados, também, o livro Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças, escrito por Vinay Kumar et al. e livro Retroviroses humanas HIV / AIDS: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento e prevenção, escrito pelos Professores Dr. Ricardo Veronesi, Dr. Roberto Focaccia e Dr. André Villela Lomar.

A realização desse estudo foi feita a partir dessas etapas: 1) Identificação do tema e problemática da pesquisa; 2) Busca na literatura; 3) Análise das informações (síntese, descrição, comparação e conclusão) e 4) Descrição dos resultados da pesquisa.

As metodologias de inclusão utilizadas de artigos foram: artigos científicos completos publicados em inglês e português, entre os anos de 2000 e 2020. A metodologia de exclusão foi artigos em duplicidade, resumos de artigos, artigos que focava em regiões específicas, como a Sul da África e a Ásia, artigos que abordava somente a infecção em crianças ou idosos e artigos não disponíveis na íntegra.

4. RESULTADOS

Quadro 1 *- Estudos encontrados para revisão integrativa por meio de buscas em bases de dados e bibliotecas virtuais.*

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS
ANDRADE, TOMÁS, LOURENÇO. 2002.	HIV: Perspectiva Imunológica	Apresentar um conhecimento geral do HIV (estrutura viral, ciclo viral e imunopatogênese)	Fusão membranar (alteração conformacional), produção de anticorpos específicos, ativação de linfócitos B, formação do complexo antígeno-anticorpo, ativação de células citotóxicas e fagocitárias, diminuição e destruição de células CD4, ativação complexo de histocompatibilidade (MHC) do tipo 1 e apoptose.
DIAS, Jhony Oliveira, et al. 2020	Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica	Realizar um levantamento bibliográfico dos sintomas e alterações imunológicas	O diagnóstico precoce seguido por tratamento com antivirais possibilita que indivíduos soropositivos vivam tranquilamente com a doença. As principais dificuldades encontradas são quando a um diagnóstico tardio ou tratamento incorreto, pois isso ocasiona no surgimento de doenças oportunistas, a principal co-infecções é por tuberculose.
FERREIRA; VELOSO 2021	Infecção pelo HIV: Estudo sobre epidemiologia e caracterização dos mecanismos de patogênese, das formas de tratamento e prevenção	Relatar achados em relação à infecção pelo HIV, como: epidemiologia, medidas de prevenção e controle da infecção, bem como os avanços científicos no avanço em direção à cura da doença.	Replicação viral interligada a indução de citocinas e quimiocinas, aparecimento de anticorpos neutralizantes e células NK, aumento de nível plasmático viral no início da infecção e redução no final, aumento da ação imune, produção de interferon, redução de células T (LINGAPPA et al, 2010; STACEY et al, 2009; RICHMAN et al, 2003; WALKER et al, 2011; LIAO et al, 2013; COOPER et al, 2013; COSGROVE et al, 2013).

GERALDELLI, D., CASTOLDI, L.2015	A Resposta Imunológica à infecção pelo vírus HIV	Evidenciar as principais alterações imunopatologias e avaliar a estratégia da inibição feita através de enzimas histonas de acetilases.	A monitorização de linfócitos TCD4+, é necessária, pois elas são importantes para obter-se o prognóstico do paciente, já que o surgimento de doenças oportunista está relacionado, com a perda de células T CD4+ e com os níveis de CVp (Carga viral plasmática).
GERMAN advisory committee blood transmissible by blood. 2016	Human Immunodeficiency Virus	Fornecer conhecimento detalhado sobre o HIV	O DNA proviral é formado pela transcriptase reversa de RNA. O Genoma do HIV possui genes gag, pol, env, que codificam as proteínas estruturais e os genes tat, rev, nef, vif e vpu, que codificam as proteínas reguladoras responsáveis pela replicação do HIV
HOFFMANN, GALLANT. 2007	HIV and Aids.	Realizar um estudo por meio de relato de casos de HIV e SIDA	Aparecimento de infecções oportunistas e malignidades, imunodeficiência - baixa contagem de células T (depleção), alteração conformacional na membrana celular e apoptose.
KUMAR, Vinay et al. 2010	Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças.	Apresentar os conceitos da área da patologia de forma didática e oferecer um material que acrescentem informações sobre essas doenças no Brasil.	O vírus do HIV é composto por RNA, que possui vários genes que codificam proteínas com funções especificas para replicação viral. A infecção pelo HIV estabelece em tecidos linfoide, por meio da ligação das proteínas de superfície a molécula CD4. Ao final do ciclo ocorre a apoptose das células, porém no início da infecção é comum a reposição celular
NETO, et al. 2021	Protocolo brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020:	Conhecer a fundo a infecção pelo vírus HIV.	Deterioração do sistema imune, diminuição do número de células T e apoptose de células infectadas e precursoras.

	infecção pelo HIV em adolescentes e adultos		
ROSA; SILVA; HORA. 2015	Patogênese do HIV – características do vírus e transmissão materno-infantil	Classificar a transmissão materno-infantil e relatar a importância dos pré-natais no período gestacional	Depressão imunológica devido a infecção de células pelo vírus, integração do cDNA genômico no cromossoma da célula hospedeira, expressão do genoma proviral seguida da síntese e maturação de novas partículas virais, fusão do revestimento viral e da membrana da célula alvo advinda da ligação da gp120 e correceptores, a glicoproteína gp41 interligada na membrana celular, produção de poros onde o núcleo viral entrará na célula, processo de transcrição reversa do Rna genômico pela enzima
VERONESI, FOCACCIA E LOMAR. 2001	Retroviroses humanas HIV, AIDS: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento e prevenção.	Atualizar o leitor interessado no estudo do HIV/AIDS.	Dentre as anormalidades celulares tem-se: diminuição da proliferação de células T antígeno específicas e da síntese de citocinas e mudanças nos processos celulares básicos (ciclo de regulação), resultando em apoptose (morte celular programada).

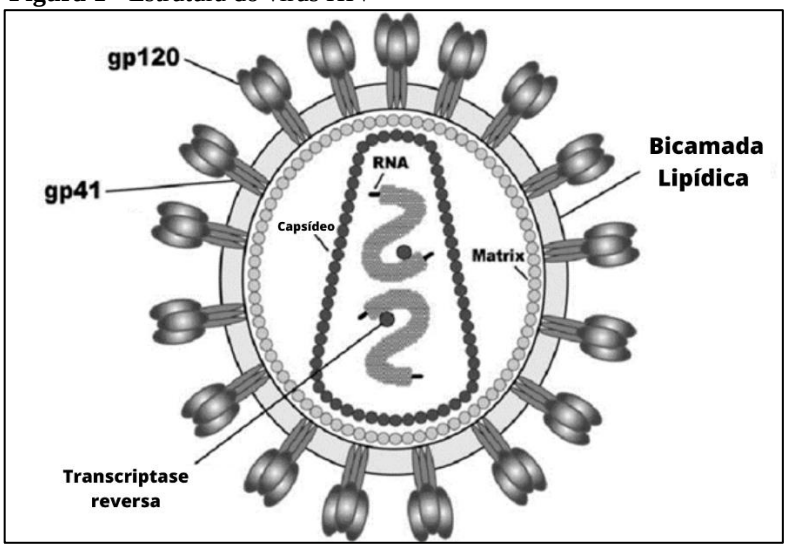
Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

5. DISCUSSÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus que pertence a família *Retrovirae*. A estrutura desse vírion é esférica e apresenta um envelope revestido de glicoproteínas (Figura 1). Essas glicoproteínas são a *gp120,* que faz a ligação do vírus com as células hospedeiras, e a *gp41,* transposta na membrana plasmática. No interior, entre o capsídeo e a bicamada lipídica há uma estrutura proteica formada por p17 (proteína matriz 17). Já o capsídeo viral é constituído pela proteína p24, essa estrutura cerca as duas fitas de RNA simples, e a elas estão ligadas as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease (VELOSO ,2010)

O antígeno P24 é mais facilmente detectado e por isso é usado com frequência na determinação de infecção causada pelo HIV (PERRIN, 2008)

Figura 1 - Estrutura do vírus HIV



Fonte: Adaptado de PERRIN (2008)

5.1. Genoma viral

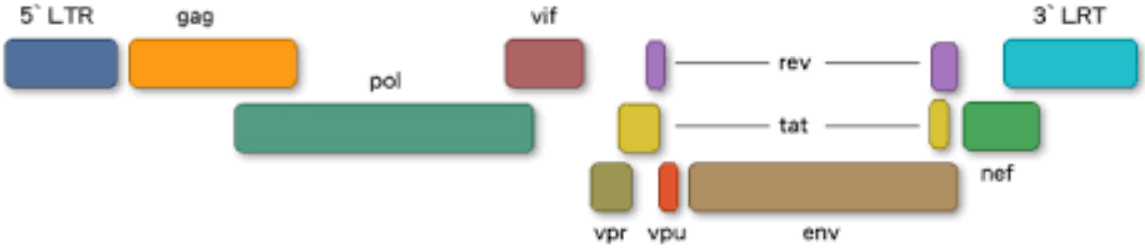
Os genes *gag, pol, env* codificam as proteínas estruturais. As proteínas reguladoras são codificadas por *tat, rev, nef, vif e vpu*, responsáveis pela replicação do HIV (Figura 2) (VELOSO, 2010)

Gag codifica as proteínas estruturais internas p24, p17 e p7 que são responsáveis por formar, respectivamente, o capsídeo interno, a membrana interna e a proteína de ligação ao RNA.

Pol codifica as enzimas virais Protease, Transcriptase Reversa e Integrase.

Env é responsável pela formação das proteínas do envelope gp120 e gp41.

Figura 2 – Organização genômica do HIV. Essa é a representação do genoma do HIV. *Gag, pol e env* são genes que codificam as proteínas estruturais, enquanto *tat, rev, nef, vif e vpu são responsáveis por codificar as proteínas reguladoras*. As LTR (Repetição Terminal Longa) não são traduzidas em proteínas, elas se localizam nas extremidades dos ácidos nucleicos e são marcadores para a ligação, feita pela enzima integrasse, do genoma viral com o genoma do hospedeiro.



Fonte: VELOSO; FINK; LIMA (2010)

Tat estimula a célula hospedeira a replicar os componentes genéticos virais em 1000 vezes (KUMAR,2010).

Nef aumenta a patogenicidade, pois, possui efeito negativo na expressão das moléculas CD4 da superfície celular, tornando a membrana deficiente dessa molécula, o que desacelera a resposta imune do hospedeiro (GERMAN, 2016).

Ver é responsável pela formação de RNAm maduro, isso permite a produção de proteínas reguladoras no início da infecção (HOFFMANN, 2007).

5.2. INFECÇÃO

O vírus do HIV se liga a células que apresentam receptores CD4, como os linfócitos T, os macrófagos e as células dendríticas (KUMAR,2010).

A infecção inicia-se quando o vírus, por meio da proteína do envelope, gp120, se liga aos receptores CD4 das células hospedeiras. Após essa ligação ocorre uma desestabilização da gp 120, provendo a abertura de um sítio de ligação para os co-receptores CCR5 ou CXCR4 (VELOSO ,2010).

Em seguida, ocorre a ativação da gp41, que induz a abertura de canais e expõe a região altamente hidrofóbica, viabilizando a penetração do nucleocapsídeo viral — porção que contém o genoma — na célula hospedeira, por meio da fusão entre a membrana do vírus e a da célula (GERMAN,2016). No Citoplasma, o RNA viral é transcrito em cDNA, em decorrência da ativação da enzima transcriptase reversa do vírus, depois, ocorre a ligação do cDNA com a enzima intregrase. Esse complexo migra para o núcleo da célula, onde há a integração do DNA viral com o DNA do hospedeiro por ação da Integrase (VELOSO, 2010).

Após a integração, há a formação do DNA proviral e as células passam a ser controladas pelo vírus, dando início a síntese de RNA mensageiro viral, os quais migram

novamente para o citoplasma, onde ocorre a sintetização de proteínas que serão clivadas pela enzima protease para a formação dos virions, que se dispõem próximos à membrana celular e são lançados no sangue do hospedeiro por brotamento (KUMAR, 2010).

5.3. RESPOSTA IMUNE

Ao integrar seu genoma na célula do hospedeiro, ocorre alteração da expressão do gene dessa célula, que é caracterizado por uma disfunção e destruição das células infectadas e de suas precursoras. No entanto, o número de células infectadas é, no início da infecção, relativamente baixo, levando a um potencial de degeneração compensatória alto (GERMAN, 2016).

Dentre as anormalidades celulares têm-se: a diminuição da proliferação de células T e da síntese de citocinas, e mudanças nos processos celulares básicos (ciclo de regulação), resultando em apoptose (morte celular programada) (ALVES; JUVENALE, 2020).

Quando há infecção pelo HIV a principal resposta inicial do sistema imune será a produção acentuada de citocinas, como a interleucina (IL-1) e interferon (INF-1), os quais estimulam a produção de células T citotóxica e de Linfócitos B. A células T citotóxicas reconhecem os fragmentos do patógeno presente nas células infectadas e se ligam as proteínas apresentadoras de antígeno, liberando substâncias que induzem a morte células. Já os Linfócitos B, ao serem ativados pelas células T helper, se diferenciam em células produtoras de anticorpos (plasmócitos), os quais se multiplicam e liberam anticorpos específicos que se ligam as partículas virais induzindo a destruição dessas pela fagocitose dos macrófagos. Resultando em destruição das células T CD4+ e em produção de citocinas pró-inflamatórias (GERALDELI, 2015).

Um dos efeitos deletérios das células TCD4 ocorre através da expressão da gp120 e gp41 na superfície celular pode levar a formação de sincício, que se forma a partir da fusão da membrana da célula infectada associada a uma não-infectada, seguida da formação de células multinucleadas dependente da função da LFA-1 e ICAM-1. Além disso, as FDC (células foliculares dendríticas) converte o HIV neutro em uma forma infectante, atuando como transportador viral para linfócito CD4+. Essas células captam HIV por meio da sua superfície, ligadas aos linfócitos CD4+ que migram pelos folículos linfoides (ANDRADE, 2007).

As alterações imunológicas, presentes no quadro prognóstico de AIDS, apresentam produção baixa de interleucinas (IL) -2 e interferon (INF)-gama e alta produção de IL-4 E IL-10 em resposta a infecção. Essas alterações induzem o desequilíbrio de citocinas que pode ser

o responsável pela imunopatologia da AIDS. Pacientes com HIV/AIDS tem citocinas do tipo Th-2 e/ou Th0 secretadas em taxa alta e citocinas do tipo Th-1 em queda. As células do tipo Th2 diferenciam-se das células Th1 devido a expressão de CD30, conhecido por ser liberado na superfície celular. Esse marcador de superfície tem índices aumentados nos casos de AIDS. (HOFFMANN, 2007)

A taxa de perda de linfócitos T CD4+, inicialmente, parece ser baixa, pois há renovação celular sintetizada pelo sistema imunológico, porém, com o avanço da infecção a taxa de morte celular é superior à de células disponíveis no organismo (KUMAR, 2010).

No estudo realizado por Geraldelli, 2015 conclui-se que é necessária a monitorização de linfócitos TCD4+, pois elas são importantes para obter-se o prognostico do paciente, já que o surgimento de doenças oportunista está relacionado, com a perda de células T CD4+ e com os níveis de CVp (Carga Viral plasmática).

5.3.1. Quanto à quantidade de CD4+

maior que 500 células/mm3: baixo risco do progresso de doenças oportunistas.

Entre 200 e 500 células/mm3: possui risco moderado de apresentar doenças oportunistas.

Abaixo de 50 e 200 células/mm3: alto risco de surgimento de doenças oportunistas. Sendo que pacientes que apresentam níveis abaixo de 100 células/mm3 têm o prognóstico de imunodeficiência grave (BRASIL, 2003; GERALDELLI,2015).

5.3.2. Quanto aos níveis de CVp:

- Abaixo de 10.000 copias de RNA/mL: baixo risco do progresso de doenças oportunistas.
- Entre 10.000 e 100.000 copias de RNA/mL: possui risco moderado de apresentar doenças oportunistas.
- Acima 100.000 copias de RNA/mL: alto risco de surgimento de doenças oportunistas (BRASIL, 2003).

As principais doenças oportunistas que afetam os indivíduos soropositivos são a tuberculose, candidíase e toxoplasmose (DIAS, 2020).

6. CONCLUSÃO

As principais alterações celulares observadas são: a diminuição de células T, apoptose de células infectadas, mudança nos processos celulares (regulação), queda progressiva da função e do número de células helper, formação de sincício, diminuição da atividade de células NK em indivíduos que progride no quadro clínico.

A análise das alterações citogenéticas e imunológicas causadas pela infecção do vírus HIV tem grande relevância para a obtenção de conhecimento fisiopatológico aprofundado, o qual é importante para desenvolver insumos de profilaxia, e para desenvolvimento de fármacos e tratamentos que ajudem na obtenção de um bom prognóstico. Esse é o caso dos atuais coquetéis anti-HIV, que são fármacos inibidores das três importantes fases da replicação do vírus: inibidores de transcriptase reversa, inibidores de integrasse e inibidores de protease. Esses medicamentos reduzem a quantidade de RNA viral no plasma e restauram a contagem normal de células T CD4.

Por isso é necessário que os acadêmicos e prestadores de serviço de saúde atentem-se as alterações que ocorrem no organismo após a entrada do vírus pela mucosa do indivíduo. Também são necessários investimentos em estudos mais específicos e aprofundados para a descoberta de alternativas que evitem alterações patológicas significativas causadas por microrganismos no organismo hospedeiro

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Goldemberg Jorrary Colontoni Ferraz; JUVENALE, Michelangelo**. Ação dos linfócitos t citotóxicos funcionais sobre células infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana**. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 3, p. 4577-4610 may/jun. 2020.

ANDRADE, Jorge; TOMÁS, Nelson; LOURENÇO, Sara. **HIV: PERSPECTIVA IMUNOLÓGICA**. n. 03, 2002. Disponível em: <http://home.uevora.pt/~sinogas/TRABALHOS/2002/imuno02_HIV.pdf>. Acesso em: 29 Nov 2021.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/AIDS. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/boletins-epidemiologicos-vertical>. Acesso em: 01 de dezembro 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids**. Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento.** 2003. Disponível

em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf>. Acesso em: 09 Out 2021.

COOPER A., GARCIA M., PETROVAS C., YAMAMOTO T., KOUP R.A., NABEL G.J. **HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration**. Nature 2013; 498: 376–79

DIAS, Jhony Oliveira, et al. **Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV**: uma revisão bibliográfica. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 40, p. e2715, 21 fev. 2020.

FERREIRA, Rafael André; VELLOSO, Ricardo Viana. **Infecção pelo HIV**: **Estudo sobre epidemiologia e caracterização dos mecanismos de patogênese, das formas de tratamento e prevenção**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 01, Vol. 06, pp. 39-52. janeiro de 2021. ISSN: 2448-0959. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/biologia/infeccao-pelo-hiv>. Acesso em: 27 de novembro de 2021.

GERALDELLI, D., CASTOLDI, L., **A Resposta Imunológica à infecção pelo vírus HIV**: Principais alterações imunopatológicas, 2015. Disponível: <file:///C:/Users/dougl/Downloads/121-Arquivo%20word%20(.docx)-557-1-10-20150124%20(2).pdf>. Acesso em: 19 Nov 2021.

GERMAN Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. **Human Immunodeficiency Virus (HIV).** *Transfus Med Hemother*. 2016;43(3):203-222. doi:10.1159/000445852.

HOFFMANN, Christopher J; GALLANT, Joel E. **HIV and Aids**. ACP Medicine. 2007;1-33. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5935/hiv_e_sida__christopher_j_hoffmann_joel_e_gallant.htm>. Acesso em: 20 Nov 2021.

HSUE P.Y., SCHERZER R., HUNT P.W., et al. **Carotid intima-media thickness progression in HIV-infected adults occurs preferentially at the carotid bifurcation and is predicted by infl ammation.** J Am Heart Assoc 2012.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

NETO, Lauro Ferreira da Silva Pinto et al. **Protocolo brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos**. Consenso. Epidemiol. Serv. Saúde 30 (spe1).2021. https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100013.esp1

LIAO H.X., LYNCH R., ZHOU T., et al, and the NISC Comparative Sequencing Program. **Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus**. Nature 2013; 496: 469–76.

LICHTFUSS G. F, HOY J., RAJASURIAR R., KRAMSKI M., CROWE S.M., LEWIN S.R. **Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection**. Biomarkers Med 2011; 5: 171–86.

LINGAPPA J.R., BAETEN J.M., WALD A., et al, and the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. **Daily acyclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2:** a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 824–33.

LUCIW, PA. **Human immunodeficiency viruses and their replication**. In: Fields BM, Knipe DM. Fields Viroly. 3th edition Philadelphia, Lippincott- Raven Publishers, p.1881-1952, 1996.

MEIER A., CHANG J.J., CHAN E.S., et al. **Sex diff erences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1**. Nat Med 2009; 15: 955–59

PERRIN, Dimitri. **Structure of HIV virus** (adapted from a public-domain image from the National Institute of Health, USA. 2008. Disponível em: <file:///C:/Users/dougl/Downloads/Multi-layered_model_of_individual_HIV_infection_pr.pdf>. Acesso em: 18 Out 2021.

RICHMAN D.D., WRIN T., LITTLE S.J., PETROPOULOS C.J. **Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection**. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 4144–49

ROSA, Matheus Costa da; SILVA, Naylê Maria Oliveira da; HORA, Vanusa. **Pousada da. Patogênese do HIV – características do vírus e transmissão materno-infantil.** 2015. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/patogenese-do-hiv-caracteristicas-do-virus-e-transmissao-materno-infantil/>. Acesso em: 22 Out 2021.

STACEY A.R., NORRIS P.J., QIN L., et al. **Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodefi ciency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C vírus infections**. J Virol 2009; 83: 3719–33.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto; LOMAR, André Villela. **Retroviroses Humanas HIV / AIDS** - Etiologia, Patogenia, Patologia Clínica, Tratamento e Prevenção. Editora Atheneu.

VELOSO, Ana Carolina Rodrigues; FINK, Helena Toledo Kaminski; LIMA, Lídia Maria Pinto de. **Mapa representativo do genoma HIV-1** (Adaptado) Com. Ciências Saúde, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/ccs_artigos/2010Vol21_1art07resistencia.pdf>. Acesso: 18 Out 2021.

VICENTE LR, et al. **Imunopatogênese da infecção pelo HIV e AIDS. Retroviroses Humanas HIV\AIDS: Etiologia, Patologia Clínica, Tratamento e Prevenção**. Edição 1. Editora Atheneu, São Paulo, 1999.

QUINN TC; OVERBAUGH, J. **HIV/AIDS in women: an expanding epidemic**. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1582-3.

WALKER L.M., HUBER M., DOORES K.J., et al, and the Protocol G Principal Investigators. **Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies.** Nature 2011; 477: 466–70.