

VIH/Sida, Breve história de uma nova/velha infecção

HIV/AIDS, A Brief History of a new/old infection

Duro M.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A “Era da SIDA” começou oficialmente a 5 de junho de 1981, num contexto clínico que sugeria uma abrupta queda na normal condição imunológica. A causa permaneceu desconhecida até 1983 quando se isolou um retrovírus T-linfotrófico. Hoje a condição designa-se por infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) designa a fase final da infecção.

A capacidade de replicação, mutação e refúgio em locais de difícil acesso, são as maiores barreiras para o seu combate. A prevenção é ainda, a maior arma disponível. O início do tratamento divide opiniões, mas com os novos fármacos, reflete-se hoje numa introdução precoce.

Palavras-chave: Prevenção, Transmissão, Patogénese, Terapêutica, Epidemiologia

ABSTRACT

The “Age of AIDS” officially began on June 5, 1981, in a clinical context that suggested an abrupt fall in the normal immune status. The cause remained unknown until 1983 when it isolated a T-lymphotropic retrovirus. Today, this condition is called infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and stands for Acquired Immune Deficiency (AIDS) means the final stage of infection.

The ability of replication, mutation and shelter in places of difficult access are the biggest barriers for combating and preventing even the biggest gun available. Initiation of treatment has given rise controversy, but with the new drugs, is reflected in an early introduction.

Keywords: Prevention, Transmission, Pathogenesis, Therapy, Epidemiology

¹ Mestre em VIH/Sida pela Universidade Católica, Porto; Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Porto; Especialista em Análises Clínicas pela Ordem dos Farmacêuticos

Autor para correspondência: Mary Duro. Rua Faria Guimarães, 383 6º Esq, 200-207, Porto; mduro@ufp.edu.pt.

Submetido/Submitted: 17 junho 2016 | Aceite/Accepted: 26 junho 2016

HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DA INFEÇÃO

A “Era da Sida” começou oficialmente a 5 de junho de 1981 quando os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos publicaram um artigo onde descreveram cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (hoje classificado como *Pneumocystis jirovecii*), em Los Angeles, em contextos clínicos que sugeriam uma súbita e abrupta queda na normal condição imunológica. Todos os casos referiam--se a homens jovens (29-33anos), homossexuais, sexualmente ativos e com atuais, ou prévias, infecções pelo Vírus Citomegálico (CMV) e por *Cândida* sp. Estes homens não se conheciam nem tinham parceiros sexuais em comum, contudo apresentavam uma idêntica história de vida¹. Desde esse dia, muitos relatos se sucederam de casos clínicos semelhantes, referentes também a homens homossexuais, mas aos quais se associavam, agora, outras doenças crônicas e neoplasias, como a linfadenopatia persistente generalizada², o sarcoma de Kaposi³ e o linfoma não Hodgkin⁴. As análises feitas a estes doentes revelaram uma depleção acentuada no número de linfócitos T CD4⁺ (“maestros” supremos da imunidade mediada por células)⁵, em contraste com a imunidade humoral, fagocitose e níveis de complemento que permaneciam aparentemente intactas^{2,6}. O comprometimento na imunidade celular resultava numa suscetibilidade aumentada a infecções por vírus e bactérias intracelulares, tumores e rejeição de aloenxertos⁵. A nova doença encaixava num perfil caracterizado por uma profunda imunossupressão, com infecções oportunistas associadas a

tumores malignos⁷.

Apesar de se conhecer tanto a pneumonia por *carinii*, (atualmente jiroveci) como as outras patologias, a aparição conjunta, em vários pacientes, ainda jovens e anteriormente saudáveis, ou seja, sem história clínica sustentada de imunodeficiência, despertava a atenção e a necessidade de estudo por parte dos médicos e da restante com unidade médico-científica, deixando cada vez mais dúvidas e perguntas por responder⁸. Como se identificou este quadro patológico, numa primeira fase, na população homossexual, o termo *Gay Related Immunodeficiency Disease* (GRID) ou *Gay Compromise Syndrome* foi originalmente proposto^{3,9}. A imprensa começou por designá-la de “*Gay Plage*” e “*Gay Cancer*” até ao dia em que imigrantes haitianos nos EUA¹⁰, hemofílicos¹¹, recetores de transfusões sanguíneas¹² e outros homens e mulheres heterossexuais¹³ se revelaram também como vítimas desta imunodeficiência. A nova doença foi batizada oficialmente em setembro de 1982 com a designação de SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida¹⁴. Foram também definidos os requisitos clínicos necessários para ser caracterizada como tal, os quais incluíam a presença de doença indicativa, ou moderadamente indicativa, de depleção da imunidade mediada por células em pessoas que não tivessem outra causa subjacente ou condição que propiciasse a instalação da doença, como por exemplo o Sarcoma de Kaposi, a pneumonia por *Pneumocystis carinni* ou outra importante infecção oportunista¹⁵.

EPIDEMIOLOGIA

Enquanto se teorizava quanto à origem

da SIDA e se centravam as atenções nos chamados “grupos de risco”, a epidemia espalhava-se silenciosa e transversalmente por todas as áreas geográficas e grupos sociais da população, principalmente entre os heterossexuais, tendo já entre as suas vítimas, muitos bebés filhos de mães portadoras desta infeção^{16,18}. Em 1994, a SIDA constituía a principal causa de morte nos EUA entre a população masculina com idades desde os 25 aos 44 anos¹⁹. A verdadeira causa permaneceu desconhecida até 1983 quando foi isolado, em pacientes com SIDA, um retrovírus T-linfotrófico^{20,21} pela equipa de investigadores de Luc Montagnier, em França. Esta descoberta foi, posteriormente, confirmada pelo grupo de Robert Gallo, nos EUA.

Atualmente este vírus designa-se infeção por VIH, sendo a SIDA, a fase final da infeção, caracterizando-se pelo aparecimento de infeções e/ou tumores oportunistas e certos transtornos neurológicos, indicativos de défice de imunidade celular, sem outras causas que não a infeção pelo VIH. Este momento da infeção corresponde ao desaparecimento da resposta imune, o que significa que houve uma destruição por completo da arquitetura funcional dos gânglios linfáticos. Corresponde a uma marcada depleção dos linfócitos T CD4⁺ e a um incremento na atividade replicativa do vírus²².

ESTÁDIOS DA INFEÇÃO E GENOMA VÍRICO

A classificação atual resulta da sua revisão, em 1993. Trata-se de um sistema clínico-imunológico em que os infetados são classificados segundo diferentes situações clínicas e a contagem de

linfócitos T CD4⁺, donde resultam três grupos A, B e C (Tabela 1).

A categoria **A** engloba a Síndrome Vírico Agudo (SVA), a Linfodenopatia Persistente Generalizada (LGP) e a infeção crónica assintomática.

Tabela 1. Classificação atual dos estádios da infeção VIH, segundo o CDC 1993

Estádios da infeção por VIH	Contagem de linfócitos TCD4 ⁺		
	≥ 500/ μL	200-499/ μL	≤ 199/ μL
A -Assintomático (inclui grupos I, II e III)	A1	A2	A3
B - Sintomático não A ou não C	B2	B2	B3
C - Condições definidoras de SIDA	C1	C2	C3

A categoria **C** engloba as infeções e tumores oportunistas definidores da SIDA, segundo a revisão do mesmo ano (Tabela 2).

A categoria **B** abarca todas as situações não **A** ou não **C**, e que são manifestações do VIH ou condições que são agravadas pela infeção (Tabela 3)²².

O VIH pertence à família *Retroviridae*, género *Lentivirus*, e inclui um grande número de estirpes diferentes de vírus ARN (ácido ribonucleico) definidos por

Tabela 2. Infecções oportunistas e outras condições associadas à infecção por VIH que constituem os atuais critérios de definição da SIDA, segundo os CDC (1993)

Infeção	Doença
Infeções por protozoários	Toxoplasmose Criptosporidiose com diarreia ultrapassando um mês Isosporíase com diarreia igual ou mais do que um mês
Infeções por fungos	Candidose esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Criptococose extrapulmonar Coccidioidomicose extrapulmonar Histoplasmose extrapulmonar
Infeções víricas	CMV com exclusão da doença hepática, esplénica ou ganglionar Herpes simplex mucocutâneo, com ulcerações mais de um mês, ou bronquite, pneumonite ou esofagite Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Infeções bacterianas	Infecção por <i>Mycobacterium avium</i> disseminada Infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Pneumonia bacteriana recorrente (mais do que dois episódios em 12 meses) Septicemia por <i>Salmonella</i> (não tífica), recorrente
Neoplasias oportunistas	Sarcoma de Kaposi Linfoma de Burkitt, imunoblástico, primário, do SNC Carcinoma invasivo do colo do útero
Outras condições	Encefalite por VIH (demência) Síndrome de emaciação

Tabela 3. Doenças da categoria B dos estádios da infecção por VIH, segundo os CDC, 1993

Angiomatose bacilar
Candidose oral
Candidose vulvovaginal persistente ou que responde mal ao tratamento.
Displasia do cervix moderada ou grave ou carcinoma do cervix in situ
Febre (superior ou igual a 38,5°) ou diarreia durante mais de 1 mês
Leucoplasia oral vilosa
Herpes zoster (2 episódios ou 1 que afete mais de um dermatomo).
Listeriose
Doença inflamatória pélvica
Neuropatia periférica

um denominador comum que tem em consideração a estrutura, a composição e as propriedades replicativas. Os *lentivírus* produzem infeções lentas e irreversíveis que atingem o sistema imunitário e também o sistema nervoso central (SNC)^{23,24}.

A teoria mais consensual quanto à origem deste vírus assenta em fenómenos de recombinação e evolução do Vírus da Imunodeficiência dos Símios (VIS), que tiveram lugar após a sua transmissão ao homem, surgindo, assim, o VIH. Os VIS são vírus distribuídos por várias espécies de macacos e chimpanzés, com localização geográfica preferencial no continente Africano onde se acredita ter tido a sua origem. O VIH-1 terá resultante do VIScpz (Vírus da Imunidade dos Símios) dos chimpanzés da subespécie *Pan troglodytes* e o VIH-2 dos VISsm/mac dos macacos do género *Macaca spp* e da espécie *Cercocebus atys*^{25,26}. A infeção será, então, uma zoonose que se difundiu e se transformou numa pandemia, nos finais do século XX, devido às migrações massivas (principalmente dos meios rurais para as cidades), à coabitação e à liberalização sexual^{25,26}.

DISTRIBUIÇÃO GLOBAL DA INFEÇÃO; PATOGÉNESE

O VIH-1 tornou-se a principal causa de infeção por VIH, estando distribuído por todo o mundo. O VIH-2, endémico em alguns países da África Ocidental, de onde eram os doentes em que foi identificado, caracteriza-se por se por ter um período de incubação mais lento, não tendo uma distribuição tão global devido à sua menor transmissibilidade³³. Portugal, devido à sua associação histórica com Guiné Bissau, tem uma

prevalência de cerca de 3% de infeções por VIH-2. Este vírus causa quadros clínicos semelhantes aos associados ao VIH-1 mas que se manifestam mais tardiamente na evolução da doença. São usados antirretrovíricos específicos no combate a esta infeção.

Em termos filogenéticos distinguem-se três grandes grupos no VIH-1, o M, N e O. O grupo M é o mais disseminado em todo o mundo e possui ainda nove subtipos. O VIH-2 possui sete subtipos classificados de A a G, sendo o grupo A o mais prevalente^{29,33-35}.

O VIH é dotado de uma complexa organização estrutural e genómica que lhe permite aderir à célula alvo, fundir-se com sua membrana, efetuar a transcrição reversa do seu ARN, integrar o seu material genético e replicar utilizando e manipulando a seu favor a estrutura reprodutiva da célula hospedeira^{23,27}.

A elevada taxa de replicação e de mutação, que facilitam a progressão do seu genoma dentro das células do hospedeiro, e o seu especial tropismo pelas células que regulam o Sistema Imune (SI), fazem com que as patologias associadas à sua presença tenham uma evolução compatível com uma progressiva deterioração imunológica (caracterizada pela instalação de tumores e infeções oportunistas cada vez mais graves e incapacitantes), e com que os antirretrovíricos (ARV) percam rapidamente a sua eficácia^{27,31}. Após a entrada do vírus, a tentativa do SI para travar a infeção inicia-se de imediato e envolve todos os mecanismos biológicos de reconhecimento e todas as linhas de defesa celular e humoral. O VIH tem uma evolução natural de até dez anos, período de tempo médio

para o colapso estrutural e funcional do SI, como consequência da própria resposta defensiva do hospedeiro face ao vírus^{32,35}.

A patogênese da infecção pelo VIH depende da conjugação de vários fatores, entre os quais, do tipo de vírus (1,2 subtipos O, M,...), da sua capacidade de mutação e resistência aos ARV e, por último, da imunidade do hospedeiro. Começa com uma infecção primária, caracterizada pelo Síndrome Vírico Agudo (SVA) e passa para a disseminação do vírus pelos órgãos linfáticos com aparecimento de Linfadenopatia Generalizada Persistente (LGP). Após esta fase, instala-se um período de latência clínica ou infecção crónica assintomática. Com o aumento da expressão VIH há uma queda abrupta dos linfócitos T CD4⁺ e aparecimento da doença. A fase mais avançada da doença, e que precede a SIDA, foi chamada Complexo Relacionado com a SIDA (CRS ou “*Aids-Related Complex*” - ARC). A morte acontece, nos casos não tratados, cerca de dois anos após o início dos sintomas³⁶. Contudo, certas condições poderão tornar o hospedeiro resistente, “não progressor” ou “progressor lento” da infecção ou, pelo contrário, fazer com que o declínio do SI e a chegada à fase final de SIDA aconteça mais rapidamente que o normal. O conceito existente de fenótipo “não progressor” baseia-se primariamente no valor da Carga Vírica (CV) definindo-se “controlador de elite” o infetado por VIH-1 com CV inferior a 50 cópias de ARN/ml e o “controlador virémico” aquele que apresenta uma CV entre 50 e 200 cópias de ARN/ml, na ausência de terapêutica ARV^{37,39}.

As manifestações da infecção pelo VIH dependem da imunidade do hospedeiro, a

qual é avaliada pelo número de linfócitos T CD4⁺, havendo uma relação conhecida entre o número destas células e o tipo de infecção oportunista manifestada. Por exemplo, as infeções que potencialmente aparecem em primeiro lugar são as provocadas pelo vírus herpes simplex porque estão associadas usualmente a concentrações de linfócitos T CD4⁺ entre 300-400 células/ μ L, seguidas pelas infeções pelo vírus herpes zóster, para valores de linfócitos T CD4⁺ inferiores a 300 células/ μ L. A maioria das infeções oportunistas aparece, contudo, quando os valores de linfócitos T CD4⁺ são inferiores a 200 células/ μ L^{40,41}.

TERAPÊUTICA, FUTURO

Entre os critérios até hoje aceites como indicativos de início da terapêutica estão o aparecimento de sintomatologia associada a infeções ou neoplasias oportunistas ou o número de linfócitos T CD4⁺ ser inferior a 350 células/ μ L. A estratégia terapêutica passa, então, pela profilaxia destas infeções oportunistas^{42,43}, de modo a preservar o SI e a condição física do hospedeiro, e pelo uso de fármacos ARV, em potentes associações. Atualmente estes fármacos podem ser administrados em coformulações, para potenciar a adesão à terapêutica, e atuam nas fases fulcrais da replicação vírica (adesão, fusão, retrotranscrição e/ou integração)^{44,45}. A retrotranscriptase foi o primeiro alvo de experimentação de potenciais ARV, tendo aparecido dois grandes grupos de fármacos: Os Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR), a que pertence o AZT (primeiro fármaco, aprovado em 1986), a didanosina (introduzida no mercado em 1992)

e, nos anos seguintes, a zalcitabina, a entricitabina, a estavudina, a lamivudina, a abacavir e o tenofovir; e os Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR), que apareceram em 1996 e que incluem a nevirapina, a delavirdina, a etravirina, a rilpivirina e a efavirenze⁴⁶.

O aparecimento do grupo de fármacos Inibidores da Protéase (IP), os quais incluem o saquinavir (aprovado em 1995), a nelfinavir, o fosamprenavir, o indinavir, o ritonavir, o darunavir, o tipranavir e o atazanavir, constituiu um ponto de viragem na história habitual da infeção e é ainda hoje uma importante arma de toda a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)^{47,48}.

Os inibidores da fusão, outro grupo de ARV, bloqueiam, por sua vez, a interação da glicoproteína 120 (gp 120) com o recetor CD4; a interação da gp 120 com os coreceptores e as interações com a glicoproteína 41 (gp 41). O Fuseon, ou comercialmente “Enfurtivide”, foi o primeiro a ser aprovado (em 2002) e impede a adesão do vírus ao recetor CD4.

O Raltegravir (RAL) e o Elvitegravir (EVG) constituem uma nova classe de drogas, conhecida como Inibidores da Integrase (II) do VIH, que foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), em outubro de 2007. Estes bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do ADN do VIH no ADN humano⁴⁹.

Esta atitude concertada (profilaxia das infeções oportunistas e ataque ao vírus em todas as suas funções) veio permitir a preservação do SI e a diminuição da replicação vírica, o que alterou o curso, até aí habitual, da infeção, resultando

no final numa maior qualidade e longevidade dos infetados⁴⁷.

Atualmente, novos fármacos estão a ser desenvolvidos com o objetivo de diminuir as complicações metabólicas e incrementar a eficácia. Promissores candidatos a drogas anti-VIH, explorando novos alvos do ciclo replicativo do vírus, estão em fase de ensaios clínicos e pré-clínicos. O Tenofovir Alafenamida (TAF), pertencente ao grupo dos INTR da nova geração, previamente designado por GS-7340, foi apresentado recentemente (março de 2013) no “*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*” (CROI), em Atlanta. Trata-se de uma pró-droga do tenofovir. Contudo, o TAF atinge maiores concentrações intracelulares e menores concentrações plasmáticas, o que lhe conferirá potencialmente menor toxicidade renal e óssea. Outro medicamento apresentado no CROI refere-se ao fostinavir (BMS 986001), um fármaco análogo da timidina semelhante à estavudina, mas com menor potencial de toxicidade dado não atingir de forma tão significativa as mitocôndrias⁵⁰. Relativamente aos INNTR, foram divulgados, também durante o CROI, os resultados de segurança do MK-1439 em doentes naïve que, entretanto, iniciaram tratamento em monoterapia, durante sete dias, tendo-se comprovado ser bem tolerado, com uma atividade antirretrovírica eficaz e sem evidência de resistências emergentes. O Elvitegravir-cobicistat (EVG-COB) foi recentemente aprovado como parte integrante de uma coformulação quadrupla, e o Dolutegravir (DTG), é outro inibidor da integrase de que se aguarda para breve a introdução no mercado. Este fármaco

tem demonstrado ter atividade em doentes com vírus resistentes ao RAL e ao EVG. O Cenicriviroc (CVC) é um novo agente antagonista dos coreceptores CCR5 e CCR2, apresentado igualmente no mesmo congresso⁵¹.

Como alternativa terapêutica existe ainda a geneterapia e a Interleucina 2 (IL-2), usadas em monoterapia, ou associadas à terapia ARV habitual⁵².

Enquanto se desenvolvem esforços no sentido de se conseguir outras armas terapêuticas, com eficácia semelhante aos ARVs, mas com menores efeitos secundários, a comunidade médica tem-se questionado quanto ao momento adequado para um indivíduo infetado iniciar a terapia, assunto, este, de alguma controvérsia^{53,54}. Até ao ano de 2010 desaconselhava-se, em geral, o início precoce da terapêutica dado que, se não houvesse uma adesão à terapêutica de pelo menos 80%, as resistências que se criavam faziam com que rapidamente se esgotassem as alternativas terapêuticas. Os conhecimentos mais recentes demonstraram claramente o benefício do início da terapêutica ARV apenas quando os linfócitos T CD4⁺ sejam inferiores a 350 células/uL ou mesmo superiores a esse valor atrasando, assim, o início da terapêutica e o aparecimento de resistências a esta. Contudo, e contrariando o anteriormente dito, existem debates centrados na possibilidade de se iniciar a terapêutica mais cedo, isto é, quando os valores de linfócitos T CD4⁺ estejam abaixo das 500 células/ μ L ou mesmo superiores a esse valor pelo facto de fármacos mais eficazes, e com menos efeitos secundários, poderem ser benéficos ao atacar mais cedo o vírus, não dando,

assim, tempo para este se “esconder” em locais designados por santuários víricos e se perpetuar, deste modo, no hospedeiro⁵⁵.

Em relação à possibilidade de uma vacina, já em 1997, o presidente dos EUA, Bill Clinton, desafiou cientistas a encontrar uma “vacina efetiva num prazo de 10 anos”. Desde então, a “National HIV Vaccine Trials Network” tem vindo a desenvolver e testar possíveis substâncias no intuito de erradicar, por vacinação, o vírus da circulação sanguínea. Entre as múltiplas dificuldades com que se confrontam estão a capacidade do vírus se proteger e permanecer latente em reservatórios do hospedeiro⁵⁶; a heterogeneidade vírica devido às sucessivas mutações a dificuldade em encontrar um modelo animal com uma resposta imunológica semelhante à do homem⁵⁷ e os problemas éticos que envolvem os ensaios nos vários países⁵⁸. Perante estas dificuldades, o controlo efetivo da infeção vírica continua a ser hoje uma resposta adiada e a completa erradicação e uma vacina efetiva, uma utopia. Apesar deste panorama, casos de cura como o “doente de Berlim” infetado por VIH-1 submetido a um transplante de medula óssea devido a uma leucemia, cujo dador apresentava a anomalia delta 32 nos coreceptores CCR5 e, mais recentemente, o caso de um recém-nascido que iniciou tratamento 31 horas após nascimento até as 18 semanas e nos quais a virémia foi muito baixa ou ausente após suspensão da terapia ARV, levam a acreditar que é possível recuperar desta patologia. O conceito de cura da infeção por VIH engloba os conceitos de “cura esterilizante” em que, em teoria, a totalidade de ADN-VIH

latente é eliminada e a “cura funcional” em que a forma latente de VIH persiste, mas a virémia é muito baixa ou ausente após a suspensão da terapêutica ARV³⁹. Contrariando estes *flashes* de esperança, dados da ONU revelaram que em 2012 estavam vivos cerca de 34 milhões infetados pelo VIH, tendo a SIDA causado a morte a mais de 25 milhões de pessoas, cerca de 1,7 milhões só em 2012. Mais de 17,3 milhões eram mulheres, ou seja, mais de metade das pessoas infetadas. Destas mulheres, 13,2 milhões viviam em África, ao Sul do Sara⁶⁴. O número cada vez maior de mulheres infetadas vem como consequência da via sexual se ter tornado, desde 1986, a principal via de transmissão da infeção. Numa relação sexual, a mulher tem um risco quatro vezes maior de se infetar que o homem, devido à sua maior área de exposição. Dados de 2012 revelaram que os infetados estão localizados maioritariamente na África subsariana e na Ásia. Supõe-se que cerca de 50% não conhecem a sua condição de infetados. Os 2,3 milhões de casos de novos infetados (dados relativos a pessoas infetadas em 2012) aconteceram, sobretudo, em África mas, apesar de tudo, são cerca de 50% menos que em anos anteriores⁵⁹. Conhecidas que são as bases epidemiológicas e vias de contágio, resta à comunidade adotar a primeira e ainda a mais eficaz arma contra esta epidemia: **A PREVENÇÃO.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1981. 30(21): p. 250-2.
2. Gottlieb, M.S., et al., Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candi-

diasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med, 1981. 305(24): p. 1425-31.

3. Hymes, K.B., et al., Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. Lancet, 1981. 2(8247): p. 598-600.

4. Ziegler JL WG, G.J., et al., Undifferentiated Non-Hodgkins Lymphoma among Homosexual Males - United States. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep [Online], 1982. 31: p. 277-9.

5. Rubial-Ares B, B.L., Baré P, Bayo-Hanza C, Bracco M, Interacciones Del Virus De La Inmunodeficiencia humana Con Células Del Sistema Inmune. Inmunopatologia molecular: nuevas fronteras de la medicina: um nexó entre la investigación biomedical y la práctica clínica Medica Panamericana. Vol. Inmunopatogenia y Transtornos de La regulación Inmune. 2004, Argentina: Rabinovich/ M.T. Alvelar. 323-329.

6. Masur, H., et al., An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med, 1981. 305(24): p. 1431-8.

7. Selik, R.M., S.Y. Chu, and J.W. Ward, Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. Ann Intern Med, 1995. 123(12): p. 933-6.

8. Waterson, A.P., Acquired immune deficiency syndrome. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. 286(6367): p. 743-6.

9. Brennan, R.O. and D.T. Durack, Gay compromise syndrome. Lancet, 1981. 2(8259): p. 1338-9.

10. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the

United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. 31(26): p. 353-4, 360-1.

11. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. 31(48): p. 644-6, 652.

12. Selik, R.M., J.W. Ward, and J.W. Buehler, Trends in transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome in the United States, 1982 through 1991. *Transfusion*, 1993. 33(11): p. 890-3.

13. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in prison inmates--New York, New Jersey. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1983. 31(52): p. 700-1.

14. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. 31(37): p. 507-8, 513-4.

15. Dowdle, W.R., The epidemiology of AIDS. *Public Health Rep*, 1983. 98(4): p. 308-12.

16. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants--New York, New Jersey, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. 31(49): p. 665-7.

17. Sepkowitz, K.A., AIDS--the first 20 years. *N Engl J Med*, 2001. 344(23): p. 1764-72.

18. Bruckova, M., [30 years since the first AIDS cases were reported: history and the present. Part I]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2012. 61(1-2): p. 29-32.

19. Update: mortality attributable to HIV infection among persons aged 25-44 years--United States, 1994. From the Centers for Disease Control. *JAMA*, 1996. 275(9): p. 675-6.

20. Barre-Sinoussi, F., et al., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983. 220(4599): p. 868-71.

21. Gallo, R.C., et al., Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (Htlv-Iii) from Patients with Aids and at Risk for Aids. *Science*, 1984. 224(4648): p. 500-503.

22. Mindel, A. and M. Tenant-Flowers, ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection. *BMJ*, 2001. 322(7297): p. 1290-3.

23. Freed EO, M.M., HIVs and Their Replication, in *Fields Virology*, P.H. DM Knipe, DE Griffin, RA Lamb, B Roizman, MA Martin, SE Straus, Editor. 2001, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 1971-2041.

24. Murray, P., *Retroviruses*, in *Medical Microbiology*, K.R.e.M.P. PR Murray, Editor. 2005, Elsevier Mosby: USA. p. 657-673.

25. Sharp, P.M., et al., The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 2001. 356(1410): p. 867-76.

26. Hahn, B.H., et al., AIDS - AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications. *Science*, 2000. 287(5453): p. 607-614.

27. Lorenzo-Redondo, R., et al., Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*, 2016. 530(7588): p. 51-+.

28. Martins, L.J., et al., Modeling HIV-1 Latency in Primary T Cells Using a Replication-Competent Virus. *Aids Research and Human Retroviruses*, 2016. 32(2): p. 187-193.

29. Lee, S.K., et al., Assay to measure the latent reservoir of replication-competent HIV-1 in suppressed patients based on ultra deep sequencing. *Journal of the International Aids Society*, 2015. 18.
30. Lee, S., et al., Persistent HIV-1 replication does not explain low levels of T-cell interferon-gamma mRNA and elevated serum NO(2) (-)/NO(3) (-) in patients with stable CD4 T-cell responses to HAART. *Clinical and Experimental Immunology*, 2004. 138(1): p. 110-5.
31. Baeuerle, M., et al., Severe HIV-1 encephalitis and development of cerebral non-Hodgkin lymphoma in a patient with persistent strong HIV-1 replication in the brain despite potent HAART -- case report and review of the literature. *European Journal of Medical Research*, 2005. 10(7): p. 309-16.
32. Musey, L., et al., Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine*, 1997. 337(18): p. 1267-1274.
33. Picker, L.J. and V.C. Maino, The CD4(+) T cell response to HIV-1. *Current Opinion in Immunology*, 2000. 12(4): p. 381-386.
34. Oguntibeju, O.O., W.M.J. van den Heever, and F.E. Van Schalkwyk, Immune response and possible causes of CD4(+)T-cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection. *African Journal of Microbiology Research*, 2009. 3(7): p. 344-352.
35. Soulie, C., et al., Natural evolution of CD4+ cell count in patients with CD4 >350 or >500 cells/mm³ at the time of diagnosis according to HIV-1 coreceptor tropism. *Journal of Medical Virology*, 2012. 84(12): p. 1853-6.
36. Rutherford, G.W., et al., Course of Hiv-I Infection in a Cohort of Homosexual and Bisexual Men - an 11 Year Follow-up-Study. *British Medical Journal*, 1990. 301(6762): p. 1183-1188.
37. Shasha, D., [Elite controllers and the mechanisms behind spontaneous control of HIV]. *Harefuah*, 2013. 152(8): p. 481-5, 498.
38. Walker, B., "Elite controllers" provide clues to keeping HIV infection in check. Interview by Tracy Hampton. *JAMA*, 2012. 308(4): p. 328-9.
39. Saag, M. and S.G. Deeks, How do HIV elite controllers do what they do? *Clinical Infectious Diseases*, 2010. 51(2): p. 239-41.
40. Kaplan, J.E., et al., USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: an overview. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1995. 21 Suppl 1: p. S12-31.
41. Masur, H., K.K. Holmes, and J.E. Kaplan, Introduction to the 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2000. 30 Suppl 1: p. S1-4.
42. Ryom, L., et al., Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *Hiv Medicine*, 2016. 17(2): p. 83-88.
43. Reeves, I., et al., Starting Treatment According to Guidelines Evaluation: a multicentre audit of HIV patients in the UK (vol 24, pg 243, 2013). *International*

Journal of Std & Aids, 2016. 27(3): p. Np1-Np1.

44. De Clercq, E., New anti-HIV agents and targets. Medicinal Research Reviews, 2002. 22(6): p. 531-565.

45. Nair, V., HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Reviews in Medical Virology, 2002. 12(3): p. 179-193.

46. Thompson, M.A., et al., Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Jama-Journal of the American Medical Association, 2012. 308(4): p. 387-402.

47. Marathe, J.G. and D.P. Wooley, Is gene therapy a good therapeutic approach for HIV-positive patients? Genet Vaccines Ther, 2007. 5: p. 5.

48. Piscitelli, S.C., N. Bhat, and A. Pau, A risk-benefit assessment of interleukin-2 as an adjunct to antiviral therapy in HIV infection. Drug Saf, 2000. 22(1): p. 19-31.

49. Cunico, W., C.R.B. Gomes, and W.T. Vellasco Junior, HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. Química Nova, 2008. 31: p. 2111-2117.

50. Saag, M.S., New and investigational antiretroviral drugs for HIV infection: mechanisms of action and early research findings. Top Antivir Med, 2012. 20(5): p. 162-7.

51. Thompson, M., et al., A 48-week randomized phase 2b study evaluating cenicriviroc versus efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults with C-C chemokine receptor type 5-tropic virus. AIDS, 2016. 30(6): p. 869-878.

52. Hardy, G.A., et al., A phase I,

randomized study of combined IL-2 and therapeutic immunisation with antiretroviral therapy. J Immune Based Ther Vaccines, 2007. 5: p. 6.

53. Gunthard, H.F., et al., Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA, 2014. 312(4): p. 410-25.

54. Dybul, M., et al., Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. MMWR Recomm Rep, 2002. 51(RR-7): p. 1-55.

55. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, January 28, 2000 by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Hiv Clinical Trials, 2000. 1(1): p. 60-110.

56. Pantaleo, G., et al., Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(21): p. 9838-42.

57. Uberla, K., et al., Animal model for the therapy of acquired immunodeficiency syndrome with reverse transcriptase inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(18): p. 8210-4.

58. Zion, D., Ethical considerations of clinical trials to prevent vertical transmission of HIV in developing countries. Nature Medicine, 1998. 4(1): p. 11-2.

59. UNAIDS. World AIDS Day 2014 Report - Infographics | UNAIDS 2014; Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014/infographics>