



ARTIGO

FATORES DE INTEGRAÇÃO COM A PROGRESSÃO DA INFECÇÃO HIV

CARLOS ALBERTO MORAIS DE SÁ¹, FERNANDO SAMUEL SION², NORMA DE PAULA RUBINI², JORGE FRANCISCO DA CUNHA PINTO³

Do ponto de vista global, mais de 8.500 indivíduos se infectam pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) diariamente, que, somando-se aos 30 milhões de pessoas já vivendo com um ou mais dos dez subtipos de HIV conhecidos, compõem a permanente expansão da epidemia. Dados do Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS (DST/AIDS) do Ministério da Saúde¹ apontam para o Brasil, até 1997, mais de 120 mil casos de AIDS com uma estimativa de 500 mil a 600 mil indivíduos com infecção HIV assintomática, sendo a via sexual a principal forma de transmissão no Brasil².

No momento atual, após anos de progresso lento na busca da cura para infecção HIV/AIDS, estamos próximos do seu controle clínico com terapêutica combinada, que pode suprimir a progressão da doença³. Para garantir os avanços já alcançados, é necessário que se continue com o aprofundamento no entendimento da patogênese e da história natural.

O curso clínico típico da infecção HIV inclui uma síndrome clínica aguda de gravidade variável, um período prolongado de latência e uma etapa de doença clinicamente aparente caracterizada por aumento na susceptibilidade a infecções oportunistas e a certas neoplasias⁴.

A fase aguda é caracterizada por uma síndrome similar à mononucleose e ocorre em 40% a 70% dos pacientes entre três e seis semanas após a infecção primária. Os sintomas podem incluir febre, cefaléia, dor de garganta, *rash* eritematoso, diarreia e linfadenopatia generalizada. O labora-

tório mostra leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfocitose atípica, elevação das enzimas hepáticas e hipergamaglobulinemia. A contagem dos linfócitos T CD4+ e a relação CD4/CD8 diminuem. A doença aguda regride espontaneamente dentro de duas a três semanas. Níveis elevados de viremia plasmática, antigenemia p24 e disseminação viral para os linfonodos ocorrem durante este período inicial. Uma resposta imune celular e humoral anti-HIV específica segue a infecção primária^{5,6}. A sorologia anti-HIV torna-se positiva em muitos indivíduos dentro de um a três meses após a infecção primária e em aproximadamente 95% dos pacientes dentro de seis meses. A resposta anti-HIV específica está associada a um importante declínio na viremia plasmática, mas a replicação viral continua nos linfonodos^{4,7-10}.

A latência clínica representa um período assintomático da infecção HIV e geralmente tem uma duração de vários anos com uma média entre seis e oito anos. A contagem dos linfócitos T CD4+ pode retornar ao normal (entre 600/mm³ e 1.200/mm³) ou se estabilizar num nível baixo ou declinar lentamente durante esta fase. Pode haver pequena ou nenhuma viremia e/ou antigenemia p24 detectável. Apesar disso, uma infecção latente continua ativa e progressiva no sistema linfóide durante este período. O tempo de duração da latência pode variar individualmente entre os infectados¹¹⁻¹³. São encontrados também alguns infectados pelo HIV, os não progressores, que permanecem saudáveis sem evidências clínicas de doença ou alterações imunológicas por dez ou mais anos após a infecção HIV primária¹⁴⁻¹⁷.

A doença clinicamente aparente é a fase sintomática conseqüente a uma deterioração profunda e progressiva do sistema imune que ocorre em muitos pacientes após determinado tempo de infecção HIV. A contagem dos linfócitos T CD4+ continua a decrescer, permanecendo entre 200/mm³ e

1 - Professor Titular de Clínica Médica da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

2 - Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

3 - Professor Assistente de Clínica Médica da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

300/mm³. A viremia plasmática (carga viral) e a antigenemia p24 apresentam-se em altos níveis, como observada na infecção primária^{3,4}. As manifestações de doença sintomática avançada, com sintomas constitucionais, infecções oportunistas e aparecimento de tumores (incluindo sarcoma de Kaposi) tornam-se uma ameaça à vida do paciente, sendo necessária intervenção terapêutica¹⁸⁻²⁰, preferencialmente precoce e baseada em indicadores prognósticos confiáveis²¹.

A história natural e o processo imunopatogênico da infecção HIV são complexos e variáveis, e dependem de múltiplos fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro, assim como de suas interações. Os fatores do hospedeiro podem resultar numa susceptibilidade variável para a infecção HIV e os seus efeitos patogênicos, ao passo que as variações no vírus podem estar relacionadas com diferenças na virulência, ambos tendo influência na progressão da doença^{5, 6, 22}.

Nos últimos anos, a comunidade científica tem observado com interesse um grupo de indivíduos infectados que parecem experimentar muito pouco da implacável deterioração do sistema imune que caracteriza a história natural da infecção HIV²³. De início, é importante distinguir entre indivíduos denominados sobreviventes de longo tempo (SLT) – aqueles que se estabilizam após evidências clínicas de comprometimento do sistema imune – e os não progressores de longo tempo (NPLT) – aqueles com relativa preservação do sistema imune. De modo objetivo, o tratamento anti-retroviral combinado e a profilaxia bem conduzida podem resultar numa evolução relativamente assintomática. Os NPLT representam um grupo de indivíduos que mantém o sistema imune relativamente intacto, vivendo de dez a 15 anos com a infecção HIV^{12, 15, 23-25}. Estudos com indivíduos SLT e NPLT são considerados pela comunidade científica internacional de capital importância para o desenvolvimento de terapias efetivas e seguras, no entendimento de quais cepas virais chegaram ao Brasil, vacinas anti-HIV, assim como para uma intervenção imunológica mais adequada. Seus parâmetros podem ser comparados aos progressores rápidos, isto é, os que progridem de uma infecção HIV documentada para AIDS entre dois e três anos de evolução e progressores intermediários ou típicos, isto é, os que se situam entre os extremos da evolução HIV (progressores rápidos/não progressores de longo tempo), com progressão para AIDS entre oito e dez anos.

Do ponto de vista global, mais de 8.500 indivíduos se infectam pelo Vírus HIV diariamente.

FATORES QUE INFLUENCIAM A PROGRESSÃO

Os dados que surgem na literatura sobre os fatores determinantes e correlacionados com a evolução da infecção HIV indicam que a taxa de progressão é bastante variável, sendo determinada por múltiplas interações entre um patógeno com índices elevados de mutação e diversificada resposta imune do hospedeiro à infecção²⁶. Os fatores que influenciam a não progressão podem diferir quantitativa e qualitativamente de um indivíduo para outro, e estão descritos a seguir.

RESPOSTA INICIAL E CARGA VIRAL

A interação entre o HIV e seu hospedeiro parece ter uma influência profunda na subsequente taxa de deterioração do sistema imune. Estudos na infecção primária demonstram que níveis elevados de replicação viral declinam drasticamente após a soroconversão^{7, 27}. Estudos longitudinais revelam que em muitos indivíduos infectados pelo HIV o nível de viremia se estabelece logo após a infecção e permanece relativamente constante durante algum tempo, além de prever a progressão para AIDS^{18-20, 28}. A imunidade mediada por células mostra resposta proliferativa dos linfócitos CD4+²⁸, linfócitos T CD8+ citotóxicos²⁹ e resposta supressiva anti-HIV pelos linfócitos CD8+ por meio de fatores solúveis^{30, 31}. Estes resultados sugerem que o primeiro e segundo ano da infecção HIV são caracterizados pelo controle imunológico efetivo e variável da expressão viral e pelo desenvolvimento de um equilíbrio entre a resposta imune anti-HIV específica e a replicação do HIV. A subsequente história natural da infecção HIV é caracterizada por um nível baixo de infecção persistente na qual as diferenças quantitativas na carga viral estão associadas com a taxa de progressão da doença^{18, 20}. Podem ocorrer também sobreposições significativas, com alguns progressores rápidos apresentando níveis relativamente baixos de carga viral e alguns não progressores com níveis altos de carga viral²⁸. Esta sobreposição sugere que uma resposta imune efetiva individual não é o único determinante de progressão da doença, sendo importante a variabilidade na virulência das muitas cepas de HIV-1 que se originam continuamente, em função dos altos índices de mutação e recombinação característicos dos retrovírus, bem como determinantes psicossociais²⁹⁻³².

VIRULÊNCIA DAS VARIANTES DO HIV-1

Com base na hipótese de que o HIV causa disfunção imunológica por destruição direta dos linfócitos T CD4+, é lógico pensar que a progressão rápida da doença pode ser determinada por uma avaliação *in vitro* da atividade citopática das variantes de HIV³². Várias linhas de evidências sugerem, porém, que o efeito citopático pode não ser o determinante primário da virulência. Primeiro, existem fortes pressões seletivas para transmissão de variantes de HIV não citopáticas com tropismo para macrófagos³³. As variantes citopáticas tendem a se originar posteriormente na história natural da infecção e podem ser uma consequência da deterioração imunológica induzida por formas não citopáticas³⁴. Segundo, de um terço à metade dos casos de AIDS em estudos de coortes nunca desenvolveram variantes citopáticas³⁴. Terceiro, experimentos em camundongos SCID-hu demonstraram que a depleção dos linfócitos T CD4+ foi preferencialmente mediada por cepas variantes não citopáticas³⁵. Uma explicação alternativa é que o fator de virulência primário não esteja relacionado com a capacidade de destruir os linfócitos T CD4+, mas com a relativa capacidade de variantes de HIV em quebrar a regulação do sistema imune por meio de sinais fisiológicos de ativação associados com a interação de suas glicoproteínas do envelope (gp120) com o receptor CD4 sobre os linfócitos T helper³⁶⁻³⁸. Tais sinais podem aumentar ou inibir a resposta imune e exagerar no estímulo do processo de apoptose (morte celular programada) que normalmente elimina o excesso de linfócitos produzidos numa resposta imune. A ligação entre a gp120 recombinante ao receptor CD4 pode levar à apoptose em linfócitos humanos não infectados, mas não em linfócitos de chimpanzés³⁹. Em estudos com camundongos SCID-hu, usando-se variantes que induzem depleção dos linfócitos T CD4+, 5% a 10% destes foram infectados pelo HIV, mas 75% a 80% deles sofreram apoptose⁴⁰. Estas observações são consistentes com a hipótese de que o HIV destrói o sistema imune pelo rompimento de regulação da população de linfócitos T CD4+ do que por meio de um efeito citopático direto.

A descoberta de vírus mutante pode também ajudar no entendimento da não progressão. O desenvolvimento de uma vacina experimental contra a infecção HIV em macacos, provocadas pelo SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) teve como estratégia a deleção de um dos genes do SIV em laboratório (o

A fase aguda é caracterizada por uma síndrome similar à mononucleose...

gene escolhido foi o *nef*, cuja função não é completamente estabelecida). A vacina teve completa ação protetora em macacos contra o SIV por mais de três

anos e sua atuação foi considerada como a mais forte e prolongada das vacinas experimentais relacionadas com a AIDS⁴¹. Além disso, infecção com formas atenuadas ou defectivas de HIV-1 foram identificadas em estudos com indivíduos não progressores de longo tempo⁴²⁻⁴⁴.

FATORES GENÉTICOS

Nos últimos anos, existe um crescente interesse no relacionamento entre fatores genéticos e progressão da infecção HIV. Embora uma ampla variedade de fatores genéticos tenham sido investigados⁴⁵, correlações significativas somente foram encontradas entre genes do HLA, onde certos alelos parecem estar associados com progressão lenta, ao passo que outros podem predizer uma progressão acelerada⁴⁵⁻⁴⁸. No entanto, nenhum destes estudos explorou pormenorizadamente os mecanismos responsáveis por este efeito. Até o momento, porém, o significado dos mecanismos genéticos do hospedeiro e da piora clínica do indivíduo permanecem pouco esclarecidos.

ATIVAÇÃO INESPECÍFICA DO SISTEMA IMUNE

Marcadores laboratoriais de ativação imune inespecífica são conhecidos há muito tempo como alguns dos melhores indicadores de progressão da infecção HIV^{36, 49, 50}. Níveis elevados de ativação imunológica medida pela beta-2-microglobulina ou pela neopterin predizem um mau prognóstico, mesmo em um grupo no qual o sistema imune reaja vigorosa e especificamente contra o HIV⁵¹. Este paradoxo reforça uma importante chave no entendimento da história natural e patogênese da infecção HIV. O conceito que a infecção HIV seja causada por uma interação molecular, isto é, gp120 interagindo com receptor CD4 rompendo a regulação de populações de linfócitos, dá uma explicação para muitos aspectos conflitantes da patogênese do HIV⁵². Dentro desta hipótese, existem dois principais determinantes de progressão. Primeiro, sabe-se que a resposta imune específica para o HIV (celular e humoral) controla a quantidade de expressão viral, mas a quantidade de sinais estimulatórios determina a taxa de progressão. Geralmente, se existem menos vírus, ocorrem

menos sinais, menos ativação e menos patologia. Porém, diferentes variantes de HIV podem apresentar diferenças na potência relativa dos sinais, resultando em taxas de progressão variáveis em níveis similares de viremia persistente²¹.

Recentemente, as β -quimiocinas Rantes, MIP-1a e MIP-1b foram identificadas por agir como fatores repressores solúveis do HIV secretados pelos linfócitos T CD8+ juntamente com o correceptor de fusina para o antígeno CD4, necessário para a fusão de membrana e entrada de cepas HIV-1 adaptadas a linhagens de células T⁵³. O receptor de β -quimiocinas CCCKR5 serve como correceptor para cepas primárias de HIV-1, incluindo as que infectam macrófagos, com seu efeito inibidor mediando o bloqueio da entrada do HIV-1. Níveis elevados de expressão de β -quimiocinas estão provavelmente envolvidos no controle da carga viral e replicação de HIV nos pacientes que não progridem para AIDS, e também podem explicar o motivo pelo qual alguns pacientes expostos à infecção HIV não se contaminam.

CO-FATORES BIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS

Apesar de extensos estudos, nenhum identificou claramente co-fatores infecciosos específicos na infecção HIV. No entanto, pesquisadores sugerem a associação entre vários agentes infecciosos concomitantes e progressão da doença. Exemplos de tal mecanismo indicam que a reativação precoce do vírus Epstein-Baar pode desempenhar este papel⁵⁴. Um novo micoplasma ou uma variante de cepa conhecida foi isolada de pacientes infectados⁵⁵ assim como aumento do efeito citopático do HIV induzido por micoplasma foi demonstrado *in vitro*⁵⁶⁻⁵⁸. Estas observações sugerem que micoplasmas podem ser co-fatores na doença HIV, talvez pela expressão de superantígenos⁵⁹. Uma alternativa para a hipótese de co-fatores específicos é a noção que freqüentes estímulos imunológicos aceleram a destruição do sistema imune mediada pelo HIV e que todas as doenças infecciosas, incluindo a tuberculose, são co-fatores em algum grau. A idade foi identificada como um co-fator importante e significativo em hemofílicos adultos⁶⁰. Esta identificação sugere que a deterioração do sistema imune pode ser um componente do processo normal do envelhecimento^{61,62}. Num outro extremo, está a história natural acelerada em crianças infectadas pelo HIV⁶.

Muitos outros fatores, como tabagismo, uso de álcool, drogas ilícitas e o estresse estão sendo

Ossintomas podem incluir febre, cefaléia, dor de garganta, rash eritematoso, diarreia e linfadenopatia generalizada.

investigados pelo seu potencial na progressão da infecção HIV^{29,32}, especialmente em pacientes carentes e dependentes de mecanismo governamental de liberação medicamentosa⁶³.

DINÂMICA VIRAL E OS ALVOS VISCERAIS

A infecção HIV é um processo dinâmico^{63,64} que após sete dias de infecção primária chega-se a detectar de cem a dez mil unidades de HIV por mililitro de plasma, ou por milhão de células mononucleares do sangue periférico. O HIV tem seis horas de meia-vida plasmática, produção de até dez bilhões de vírus por dia e 30% de taxa diária de renovação de carga viral e de destruição de células CD4⁶⁵. No período assintomático o HIV-RNA é encontrado em células dendríticas dos linfonodos nas regiões perifoliculares dos centros germinativos⁶⁶. A carga viral cresce e o HIV-RNA se multiplica no início do período de latência, especialmente nos tecidos linfáticos, onde a proporção de linfócitos infectados chega a ficar cinco a dez vezes maior do que no sangue periférico^{63,66}. Somente em 1% das células infectadas é possível se observar síntese de HIV-RNA, mas o grande reservatório de células susceptíveis, além do sistema nervoso central e dos monócitos de vida longa, está entre as recém-geradas, que são suficientes para novos ciclos de replicação viral⁶³.

A infecção primária causa inicialmente o aparecimento de cem mil a dez bilhões de cópias de HIV-RNA com queda de até cem vezes em dois a três meses, pela resposta de defesa dos linfócitos T citotóxicos⁶⁷, atingindo em seis a 12 meses mais tarde, um estado de equilíbrio dinâmico, como reflexo da relação entre produção e depuração de HIV-RNA, havendo estabilização entre cem a um milhão de cópias de HIV-RNA por mililitro de plasma. A maioria dos pacientes mantém seus valores entre mil e cem mil cópias de HIV-RNA por mililitro de plasma, sendo que concentrações acima de cem mil cópias de HIV-RNA significam possibilidade de piora rápida e concentrações abaixo de dez mil, curso clínico mais favorável⁶⁸. A contagem de células CD4 mede o dano já causado ao sistema imune enquanto a carga viral é um preditivo do dano que ainda acontecerá⁶⁹ e do risco de transmissão materno-fetal^{70,71}. Desta forma, é importante que os níveis plasmáticos de HIV-RNA sejam mantidos abaixo de dez mil cópias por mililitro de plasma para se evitar os riscos de progressão da enfermidade^{70,72}. A manutenção da carga viral em

A maioria dos linfócitos humanos tem vida longa, com tempo de vida de algumas semanas até dez anos.

níveis baixos por dois anos parece ser suficiente para retardar a progressão de doença⁷³. O início do tratamento deverá ocorrer quando os níveis plasmáticos de carga viral estiverem acima de dez mil cópias de HIV-RNA e/ou ocorrer queda na contagem de células CD4⁷² e/ou surgirem indicadores clínicos de doença ativa.

O homem possui de 30 a 60 trilhões de células que compõem o condomínio interdependente do corpo⁷⁴. Destas, aproximadamente um trilhão são alvos potenciais do HIV por compor a população dos linfócitos e células mononucleares que povoam o sangue circulante e diversos tecidos e órgãos do organismo⁷⁵⁻⁸⁰. A maioria dos linfócitos humanos (65% a 85%)⁷⁵ tem vida longa, com tempo de vida de algumas semanas até dez anos⁸¹, enquanto o restante tem vida curta, de horas a cinco dias^{75,78}. As populações de monócitos sanguíneos marginais são 3,5 vezes maiores do que as circulantes⁸⁰, que atingem perto de 17 bilhões no adulto⁷⁷, migrando para os tecidos onde se multiplicam e se transformam em populações residentes auto-sustentadas⁸² cujo destino final é desconhecido.

Quando infectados, a meia-vida média das células T é de 1,25 dia e dos monócitos e macrófagos, células de vida longa, é de 11,3 dias⁸³. Um indivíduo com cem milhões a dois bilhões de células T e monócitos de vida longa infectados⁸³ repõe diariamente em circulação a totalidade da população de células destruídas⁶³. Esta reposição é naturalmente feita pelas células progenitoras da medula óssea e do timo, que se também infectadas pelo HIV perdem sua capacidade de regenerar células imunocompetentes⁸⁴. No entanto, quando estas células progenitoras estão intactas, a contagem de células CD4 circulantes pode permanecer dentro dos limites da normalidade, causando uma falsa sensação de não progressão da infecção HIV, o que torna indispensável a mensuração da carga viral plasmática para instituição adequada do tratamento anti-retroviral²¹.

O sistema nervoso central⁸⁵ e o coração⁸⁶ são alvos viscerais do HIV, que podem apresentar precocemente sinais de disfunção⁸⁵⁻⁹¹ e, de modo diferente das células sanguíneas, não apresentam capacidade significativa de reposição ou reparação dos danos sofridos. O significado da exposição precoce do SNC e coração com relação ao desenvolvimento de complexo demencial da AIDS, encefalite ou cardiomiopatia ainda é desconhecido⁸⁵⁻⁸⁸. Ambos os órgãos são comprometidos a partir de células intersticiais, dendríticas (coração), macrófagos ou micróglia (SNC)^{85,89,91} para posteriormente haver comprometimento de

neurônio e micróglia^{85,91} ou miócito⁸⁹.

Há muito foi definida a relação entre telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo e função cardíaca^{87,92-94}. Fibras nervosas convergem para o hipotálamo de muitas áreas do cérebro, incluindo a córtex motora, o sistema límbico e as áreas de associação⁹⁴. O hipotálamo serve como via para os impulsos atingirem o bulbo e os centros neurovegetativos cardíacos⁸⁷. A formação reticular com seus sistemas múltiplos retransmissores entre hipotálamo, bulbo e medula espinhal tem importante papel de integração⁸⁷.

Foram obtidas alterações eletrocardiográficas por estímulo elétrico da córtex cerebral⁹³, hipotálamo anterior, posterior e lateral^{87,94-97}, nervo vago e gânglio simpático estrelado⁹⁶ à injeção intracraniana de sangue⁹¹ e por traumatismo craniano^{85,98-107}. A regulação autonômica do coração é influenciada por diversas variáveis, como idade, sexo, doença coronariana e infecção HIV^{108,109}. Conforme já foi ressaltado, fatores psicossociais também podem ser preponderantes como causas desencadeantes de progressão da infecção HIV²⁹⁻³². Múltiplas técnicas de neurociência vêm recentemente indicando que o mecanismo neural de doenças mentais pode ser entendido como disfunções em circuitos neurais específicos ou suas funções ou disfunções podem ser influenciadas ou alteradas por uma variedade de fatores cognitivos, farmacológicos⁹⁹, traumáticos¹⁰⁷ ou infecciosos^{85,91}.

A detecção de alterações elétricas do SNC e do coração como sinalizadores precoces de progressão podem vir a ser de enorme importância pela possibilidade de rápida estratificação de curso clínico, racionalização na estratégia de intervenção terapêutica, redução de gastos e melhoria da qualidade de vida. Há que se ressaltar que dados iniciais do estudo-piloto sobre o coração como sinalizador de progressão da infecção HIV, em andamento no HUGG, vêm mostrando disautonomia cardíaca e pós-potenciais como indicadores precoces de progressão para AIDS.

No início da década de 80, após o reconhecimento da AIDS^{63,64} ou mesmo depois da descoberta do HIV⁶⁵⁻⁶⁷, a doença foi considerada inevitavelmente fatal dentro de poucos anos. Pacientes SLT e NPLT são indiscutivelmente o grupo mais intrigante no enigma da infecção HIV, forçando as pesquisas no questionamento de se todos os infectados desenvolverão AIDS. A questão fundamental é como uma pequena percentagem de infectados podem permanecer saudáveis por longo tempo enquanto a esmagadora maioria dos pacientes vão desenvolver AIDS dentro de uma década após o início da infecção HIV⁶⁸.

RESUMO

Fatores de interação importantes, como resposta imune inicial, carga viral, virulência dos subtipos de HIV-1, componentes genéticos, ativação inespecífica do sistema imune, aspectos biológicos e comportamentais, quanto dinâmica viral e alvos viscerais foram abordados. Discutiu-se ainda os principais fatores que podem influenciar o curso e a progressão da infecção HIV.

Unitermos: Progressão da Infecção HIV, Curso Clínico da AIDS, Sobreviventes de Longa Duração.

SUMMARY

Important interactive factors such as initial immune response, viral load, virulence of HIV-1 subtypes, genetic components, immune system non-specific activation, behavioral and biologic aspects as well as viral dynamics and visceral targets are taken into consideration. It has been discussed the main factors that could influence the clinical course and progression of HIV infection.

Key words: HIV progression, AIDS Clinical Course, Long-term survivals.

Endereço para correspondência:
Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle, Clínica Médica B,
Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).
R. Mariz e Barros 775 - CEP 20270-004 - Rio de Janeiro-RJ

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boletim Epidemiológico. Semana Epidemiológica 10 a 22. Setembro a Novembro de 1996. Ano IX, nº 6.
2. MORAIS-DE-SÁ, C.A. et al. - Heterosexual transmission and human sexuality. *Revista HUGG*, 1:65-72, 1995.
3. MORAIS-DE-SÁ, C.A. - Síndrome maniaco-depressiva da epidemia HIV/AIDS. Vacinas ineficazes versus combinação de drogas eficazes. *J. Bras. Doen. Sexual. Trans.*, 9:12-16, 1997.

O sistema nervoso central e o coração são alvos viscerais do HIV, que podem apresentar precocemente sinais de disfunção.

4. GRAZIOSI, C. et al. - Immunopathogenesis of HIV infection. *N. Eng. J. Med.*, 328:327-35, 1993.

5. SION, F.S. - *Investigação laboratorial da infecção pelo HIV. Achados soroprevalentes e imunológicos no Hospital Universitário Gaffrêe e*

Guinle. Tese de Livre Docência em Imunologia Clínica. Universidade do Rio de Janeiro, 1991.

6. RUBINI, N.P. - *AIDS pediátrica: características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais.* Tese de Livre Docência em Imunologia Clínica. Universidade do Rio de Janeiro, 1991.

7. CLARK, S.J. et al. - High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 324:954-60, 1991.

8. BORROW, P. et al. - Virus specific CD8 cytotoxic T lymphocyte activity associated with control viremia in primary HIV-1 infection. *J. Virol.*, 68:6103-10, 1994.

9. GRAZIOSI, C. et al. - Kinetics of HIV-1 DNA and RNA synthesis during primary HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6405-09, 1993.

10. HO, D.D. et al. - Rapid turnover of plasma virions and CD4 T lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373:123-26, 1995.

11. LEVY, J.A. - HIV pathogenesis and long term survival. *AIDS*, 7:1401-10, 1993.

12. BUSHBINDER, S.P. et al. - Long term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS*, 8:1123-28, 1994.

13. FAUCI, A.S. et al. - Immunopathogenic mechanisms of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, 124:654-63, 1996.

14. PHILLIPS, A.N. et al. - Use of CD4 lymphocyte count to predict long term survival free virus after HIV infection. *Br. Med. J.*, 309:309-13, 1994.

15. PANTALEO, G. et al. - Studies in subjects with long term nonprogressive HIV infection. *N. Eng. J. Med.*, 332(1):209-16, 1995.

16. BALTIMORE, D. - Lessons from people with nonprogressive HIV infection (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, 332(1):259-60, 1995.

17. RUTHERFORD, G.W. - Long term survival in HIV infection. *Br. Med. J.*, 309: 283-84, 1994.

18. MELLORS, J.W. et al. - Progression of HIV-1 infection predicted by the quality of virus in plasma. *Science*, 272:1167-70, 1996.

19. O'BRIEN, W.A. et al. - Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N. Engl. J. Med.*, 344:426-31, 1996.

20. SHEPPARD, H.W. & ASCHER, M.S. - The natural history and pathogenesis of HIV infection. *Ann. Ver. Micro.*, 46:533-64, 1992.

N.R.: O restante da Bibliografia encontra-se à disposição com os autores.

DST in RIO 2

22 a 25 de setembro de 1998
HOTEL GLÓRIA

INFORMAÇÕES:

TEL: (021) 717-6301 - FAX: (021) 719-2588

E-mail: mipmaur@vm.uff.br

<http://www.uff.br/dst/>

Tratar bem é lutar pela vida.

0800 61 2437

Pergunte

Aids

BRASIL
GOVERNO FEDERAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE