

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
DE SAÚDE

Mayra Gomes Ribeiro Duarte de Azevedo

HIV:
evolução, tratamento e perspectivas

Rio de Janeiro

2011

Mayra Gomes Ribeiro Duarte de Azevedo

HIV:
evolução, tratamento e perspectivas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para a
aprovação no curso técnico em nível médio em
Saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Monica Mendes Caminha Murito

Rio de Janeiro

2011

Mayra Gomes Ribeiro Duarte de Azevedo

HIV:
evolução, tratamento e perspectivas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para a
aprovação no curso técnico em nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em 11/01/2012

BANCA EXAMINADORA

(Mônica Mendes Caminha Murito – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Simone Ribeiro – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Cleide Borges – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

*Dedico este trabalho
aos meus pais, Roseane e Rock;
ao meu querido irmão, Gabriel;
e a toda minha família e amigos.*

*“Não há obstáculo por maior
que seja que não possa ser superado.”
(Bob Marley)*

RESUMO

Este trabalho faz uma revisão bibliográfica em relação às evoluções e variações do HIV (agente etiológico), da patogenia, da progressão da pandemia e formas de tratamento atuais. Os mecanismos que explicam as transformações virais, disseminação do vírus, progressão da AIDS e as várias tentativas de criar formas de controle e tratamento estão relacionados a fatores imunológicos e virológicos que acabam por apresentar interrelações e integrações entre si. Pode-se assim observar que os avanços dos estudos em relação às divisões e subdivisões virais, assim como a descoberta de novos mecanismos capazes de impedir a replicação viral têm permitido grandes avanços no controle da progressão da doença, como também no prognóstico de maior qualidade de sobrevivência dos soropositivos.

Palavras-Chave: HIV. AIDS. Patogenia. Antirretrovirais.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Foto de 1983 do Vírus Isolado por Montagnier e Sua Equipe Chamado de LAV e Publicada na Science em 1984 como sendo o HTLV-III de Gallo	13
Figura 02	Estrutura Morfológica do HIV-I	19
Figura 03	Genoma do HIV-I	19
Figura 04	Ciclo de Vida do HIV-I	23
Figura 05	Curso da Infecção pelo HIV-I	25
Figura 06	Imagem de microscopia eletrônica do vírus HIV	26
Figura 07	Árvore Filogenética do HIV-I e seus Subtipos	28
Figura 08	Distribuição Global dos Subtipos Genéticos do HIV-I	29
Figura 09	Distribuição dos Subtipos Genéticos e Principais Formas Recombinantes do HIV-I no Brasil	29
Figura 10	Epidemia de HIV/AIDS no Mundo em 2009	31
Figura 11	Epidemia de HIV/AIDS no Brasil entre 1980 e 2008	31
Figura 12	Adultos e Crianças Vivendo com HIV/AIDS no Mundo	33
Figura 13	Percentual de casos de HIV/AIDS no Brasil e no Mundo	35
Figura 14	Ilustração dos dispositivos dos testes rápidos com as reações	43

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART	Terapia antiretroviral (<i>AntiRetroviral Therapy</i>)
AZT	Azidotimidina
CCR5	Receptor de quimiocinas com o domínio CC do tipo 5
CDC	<i>Centers for Disease Control and Preventions</i>
CXCR4	Receptor de quimiocinas CXC do tipo 4
DDI	Didanosina
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FRCs	Formas Recombinantes Circulantes
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HIV-I	Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo I
HIV-II	Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo II
HTLV-I	<i>Human T Leukemia-lymphoma Virus Type 1</i>
HTLV-II	<i>Human T Leukemia-lymphoma Virus Type 2</i>
HTLV-III	<i>Human Tcell Lymphotropic Virus</i>
kDa	kilodalton
LAV	<i>Lymphadenopathy-associated virus</i>
LTNP	Não progressores por longo tempo (<i>long-term non progressor</i>)
LTR	Terminações repetitivas longas (<i>long terminal repeat</i>)
ml	mililitro
mm ³	milímetros cúbicos
mRNA	RNA mensageiro
nm	nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONGs	Organizações Não-Governamentais
PCR	Reação de Polimerase em Cadeia

RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem
RNA	Ácido Ribonucléico
RT	Enzima Transcriptase Reversa
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia
SUS	Sistema Único de Saúde
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 HISTÓRICO	11
2.1 HISTÓRICO NO BRASIL	14
3 VIROLOGIA – ASPECTOS GERAIS	17
3.1 VÍRUS HIV	18
3.2 CICLO DE INFECÇÃO E REPLICAÇÃO	21
3.3 PATOGÊNESE	24
4 EVOLUÇÃO DO HIV	26
4.1 FILOGENIA DO HIV-I	27
5 EPIDEMIOLOGIA	30
5.1 HIV NO MUNDO	32
5.2 HIV NO BRASIL	34
5.2.1 Ações públicas contra HIV/AIDS	36
6 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)	39
6.1 A DOENÇA	40
6.1.1 Métodos de diagnóstico	42
6.1.2 Transmissão e prevenção	44
6.2 TRATAMENTOS	46
6.2.1 Antirretrovirais	48
6.2.2 Resistência viral às drogas e diversidade das sequências virais	49
6.2.3 Genotipagem	52
6.3 PERSPECTIVAS FUTURAS	53
7 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	57

1 INTRODUÇÃO

Os microorganismos, desde sempre, têm desafiado a sobrevivência das espécies. Através da emergência e reemergência desses seres, a humanidade se depara com graves epidemias e pandemias. No século XX, uma nova doença se manifestou. Inicialmente discreta e silenciosa, mas potente e mortal. A pandemia começou a se instalar na década de 60. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) foi descrita em 1981 pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, sendo observada, primeiramente, em homens homossexuais jovens, que apresentavam acentuada redução de linfócitos T e diminuição da relação de linfócitos T auxiliares e linfócitos T supressores (Prusiner, 2002). A explosão no cenário mundial da “nova doença”, já atingindo outros grupos, desencadeou a busca incessante das causas da patologia e suas possíveis formas de tratamento (Martins, 2005).

Em 1983, identificou-se o agente etiológico¹, um retrovírus², a partir de pesquisas realizadas na França e nos Estados Unidos. O retrovírus foi isolado pela primeira vez pelo Dr. Luc Montaigner e sua equipe, do Instituto Pasteur de Paris, sendo chamado de LAV (sigla em inglês para *Lymphadenopathy-associated virus*). Pouco depois, nos Estados Unidos, a equipe de Robert Gallo também conseguiu isolar o vírus, chamando-o de HTLV-III (*Human Tcell Lymphotropic Virus*). Após várias designações, hoje, é conhecido como Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (Gallo *et al.*, 1984; Schüpbach, 2003).

Com o objetivo de investigar a evolução dos tratamentos do HIV, identificar novas variantes e o consequente avanço nas diversas possibilidades de eficiências das novas terapias aplicadas nos dias atuais, foi realizado um estudo retrospectivo dessas evoluções, destacando, ainda, as dificuldades encontradas para o prognóstico de cura e produção de uma vacina capaz de garantir a prevenção eficiente da população.

2 HISTÓRICO

¹ Agente causador de uma doença.

² Vírus que possuem um genoma formado por RNA e cujo nucleocapsídeo está envolto por uma capa. Para replicar-se, ele precisa de uma enzima, a transcriptase reversa, que permite a transcrição de RNA para DNA.

Durante as décadas de 1960 e 1970, casos de mortes começaram a chamar a atenção de estudiosos, cujas causas eram tidas como “estranhas”. Inicialmente, verificou-se que tais mortes ocorriam em decorrência de doenças, normalmente inofensivas aos indivíduos, sendo que estes apresentavam deficiência no sistema imunológico (Opinião do Mau, 2010).

Segundo o Ministério da Saúde (1999), o primeiro caso de AIDS registrado no mundo deu-se no início da década de 80, ocorrendo sua descrição em 1981. Tudo começou com a morte, aos 47 anos, da médica e pesquisadora dinamarquesa Margrethe P. Rask, que estudava o vírus Ebola, na África. A necropsia revelou que seus pulmões estavam repletos de microorganismos, que ocasionaram um tipo de pneumonia e a asfixiaram (Shilts, 1987). Historicamente, talvez esse seja o primeiro caso descrito de morte por decorrência da AIDS.

Os casos identificados na ocasião concentravam-se, principalmente em São Francisco e Nova York e acometiam um grande número de pacientes adultos, do sexo masculino, homossexuais e com sintomas recorrentes: Sarcoma de Kaposi³ e pneumonia por *Pneumocystis carinii*, associados ao comprometimento do sistema imune. Embora estes sintomas já fossem conhecidos anteriormente, no seu conjunto apresentavam características próprias: a pneumocistose⁴, por exemplo, ocorria em pacientes com câncer em estágios avançados; já o Sarcoma de Kaposi, era bem conhecido entre idosos procedentes da bacia do mediterrâneo. Eles nunca haviam sido observados, simultaneamente, em pacientes homossexuais masculinos sem histórico de outras doenças. Frente a esse quadro, o CDC, órgão de vigilância epidemiológica norte-americano, passou a estudar a doença e a definir o seu perfil clínico e epidemiológico.

Em junho de 1981, o *Centers for Disease Control and Preventions* (CDC), dos EUA, publicou, no *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), um artigo relatando cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinni* em homens jovens, em Los Angeles, identificados como homossexuais, sendo que dois já haviam falecido. No mesmo ano, o Jornal *The New York Times*, publicou a primeira matéria contando a existência de consistentes patologias entre homossexuais, denominando-a de “câncer gay” (Barros, 2011).

A doença desconhecida demonstrava ser infecciosa e transmissível (Lima *et al.*, 1996). Inicialmente, a incidência⁵ ocorria predominantemente entre homossexuais, levantando a

³ Tumor de células endoteliais que causa o aparecimento de manchas avermelhadas na pele.

⁴ Doença causada por fungo *Pneumocystis carinii*. O microorganismo penetra nas células pulmonares, causando uma grave pneumonia.

⁵ Proporção de indivíduos em um determinado grupo que desenvolve a resposta de interesse ao longo do tempo de observação.

suspeita de relação entre a doença e este estilo de vida. Primeiramente, recebeu o nome provisório de Doença dos 5H, em razão de casos registrados em homossexuais, hemofílicos, haitianos, heroinômanos (usuários de heroína injetável) e prostitutas (*hookers* em inglês) (Agência Brasil, 2011). No entanto, não demoraram a surgir casos entre heterossexuais e crianças recém-nascidas. Mesmo assim, as principais características epidemiológicas continuaram sugerindo que a doença era infecciosa, transmitida por via sexual, vertical e parental. A AIDS foi, enfim, reconhecida em 1981.

Com o agravamento da disseminação da AIDS, muitos estudos foram iniciados na tentativa de identificar o agente etiológico da doença (possivelmente um vírus), as causas e as possíveis formas de tratamento. Num primeiro momento, os vírus Citomegalovírus, Epstein-Barr e da Hepatite B foram os maiores suspeitos. Contudo, logo os cientistas verificaram tratar-se de fato de um vírus novo. Pesquisadores do CDC colheram, em 1982, dados a respeito de homossexuais que houvessem mantido relações sexuais entre si, com a finalidade de mapearem a doença, cuja forma de transmissão ainda não era compreendida. A maioria das pessoas entrevistadas relatou ter conhecido um mesmo homem, um comissário de bordo de origem franco-canadense, Getan Dugas. Posteriormente, este homem passou a ser conhecido como o paciente zero, que seria o responsável pela doença ter cruzado o Oceano Atlântico (Shilts, 1987).

Somente em 1983, quando milhares de americanos já haviam contraído a doença, identificou-se o agente etiológico, um retrovírus, devido a pesquisas realizadas na França e nos Estados Unidos. No mesmo ano, o retrovírus, até então desconhecido, foi isolado pela primeira vez pelo Dr. Luc Montaigner e sua equipe, do Instituto Pasteur de Paris, sendo chamado de LAV (siga em inglês para *Lympadenopathy-associated virus*) (Figura 01). Pouco depois, ainda no mesmo ano, nos Estados Unidos, a equipe de Robert Gallo também conseguiu isolar o vírus, chamando-o de HTLV-III (*Human T cell Lymphotropic Virus*). Na realidade, uma das pesquisadoras do Instituto Pasteur de Paris, Françoise Barre-Sinoussi, conseguiu cultivar um retrovírus em laboratório e enviou o material para o laboratório de Robert Gallo, importante virologista, que já havia identificado outros dois retrovírus, o HTLV-I e o HTLV-II (*Human T Leukemia-lymphoma Virus Type 1 and 2*), para que este confirmasse o seu achado. Entretanto, foi o pesquisador americano, Robert Gallo, do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, quem primeiro publicou a descoberta do vírus, chamando-o de HTLV-III. A partir deste momento, iniciou-se uma disputa entre Gallo e Montaigner pelo mérito da descoberta do vírus. Em 1995, os EUA admitem que a equipe do Instituto Pasteur descobriu o vírus da AIDS antes do grupo americano.

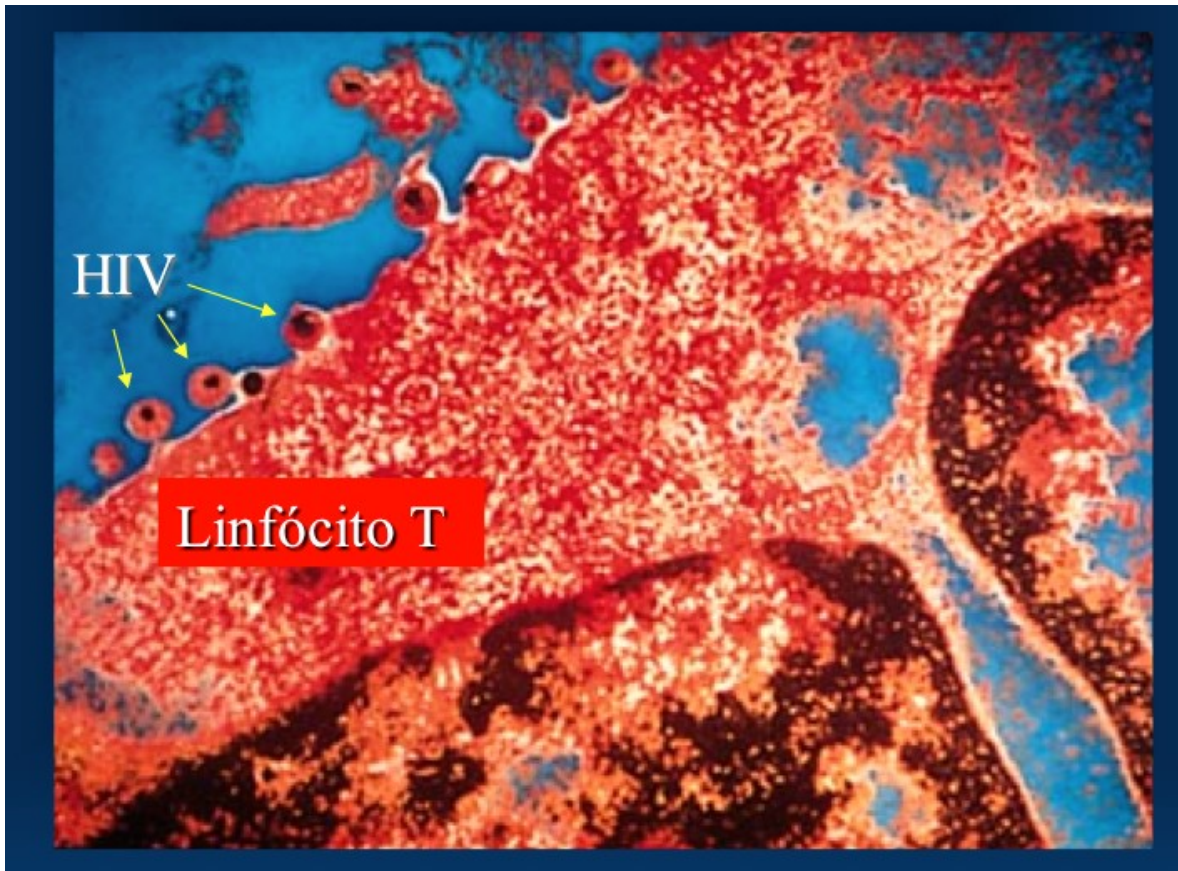


Figura 01: Foto de 1983 do Vírus Isolado por Montagnier e Sua Equipe Chamado de LAV e Publicada na Science em 1984 como sendo o HTLV-III de Gallo

Fonte: Pinto, 2003.

O primeiro teste sorológico de metodologia imunoenzimática, teste ELISA, entrou no mercado em 1985, para diagnóstico da infecção pelo HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), podendo ser utilizado para triagem em bancos de sangue. Após conflitos de interesses político-econômicos, esse teste passou a ser usado em todo o mundo, diminuindo consideravelmente o risco de transmissão transfusional do HIV. No mesmo ano o HIV-II foi descoberto (Pinto, 2003).

A comunidade científica adotou oficialmente a nomenclatura HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) em 1986, substituindo os termos HTLV e o LAV, para definir o vírus causador da AIDS (Pinto, 2003).

Em 1987, a azidotimidina ou AZT, primeira droga antiviral, foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do HIV/AIDS. Contudo, o impacto de seu uso sobre a mortalidade geral de pacientes infectados pelo HIV foi bastante discreto. Ainda

em 1987, a Assembleia Mundial de Saúde anunciou o dia 1º de dezembro como o Dia Mundial de Luta contra a AIDS (Agência Brasil, 2011).

No ano de 1993, o CDC adotou uma nova definição para AIDS. A partir de então, passaram a ser considerados doentes as pessoas com uma taxa de linfócitos CD4⁺ inferior a 200 por mm³ de sangue. Pesquisadores europeus mostraram, também, que a terapia isolada do AZT não trazia benefícios a longo prazo. A AIDS se tornou a doença infecciosa mais letal do mundo em 1998, superando a tuberculose e subindo para o quarto lugar entre todas as causas de mortalidade (em 1997 era a sétima), segundo a OMS, com mais de 2,28 milhões de mortes (Pinto, 2003).

2.1 HISTÓRICO NO BRASIL

Os primeiros casos confirmados, no Brasil, ocorreram em São Paulo, em 1982. O primeiro caso de AIDS do país foi atendido no Hospital Emílio Ribas, em São Paulo. De acordo com informações do próprio Instituto de Infectologia Emílio Ribas até o ano 2000 cerca de 27.000 pessoas contaminadas pelo vírus passaram pelo Instituto. Este teve que se adequar para o atendimento destes pacientes. Segundo informações por ele divulgadas: "As condições de trabalho se mostraram precárias, o número de funcionários deficiente, e o custo do doente para o Estado quase inviável". Hoje, o laboratório do Instituto é considerado um dos melhores do serviço público do país, no tocante à AIDS e a outras epidemias (Sodelli, 1999).

"A AIDS foi, inicialmente, associada de forma estigmatizada, a grupos de risco", de acordo com as profissionais Vera Lopes dos Santos e Cleidy Eliana dos Santos, da Unidade de Prevenção da Coordenação Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde, "tais como homossexuais, prostitutas, dependentes químicos e hemofílicos, localizados em grandes centros urbanos". Este fato possibilitou a disseminação da falsa hipótese de que os que não pertenciam a estes grupos estariam a salvo da doença. Além disso, explicam, "reforçou preconceitos e estigmas vigentes contra algumas minorias" (Brasília, 1997).

Com o início de um programa estadual de mobilização, inaugurou-se o que Sodelli (1999) chama de primeira fase dos projetos de prevenção. O autor ressalta que neste período, mesmo com importantes iniciativas tomadas pela Secretaria do Estado de São Paulo, pode ser observada "uma completa falta de atuação por parte de quase a maioria das autoridades governamentais, principalmente na esfera federal".

Paralelamente à falta de um plano nacional de combate a AIDS, surgiram as primeiras Organizações Não-Governamentais (ONGs). "Com um papel extremamente importante, estas organizações sempre traziam à luz a discussão sobre a questão do preconceito e da discriminação" ressalta Sodelli (1999). Com isso, tais organizações também exerceram pressão sobre o Estado, exigindo posicionamentos e soluções diante dos problemas decorrentes do advento da AIDS.

Os casos registrados no Brasil totalizavam 2.775 em 2007, 4.535 em 2008, chegando a 6.295 no ano seguinte. Em 1990, morreu Cazuza, cantor e compositor, vítima da doença. Em 1991, iniciou-se o processo de aquisição e distribuição gratuita de antirretrovirais. Dez anos após a descoberta da AIDS, a Organização Mundial da Saúde (OMS) já registrava 10 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo (Agência Brasil, 2011).

Em 1992, as doenças sexualmente transmissíveis (DST), passaram a ser apontadas como cofatores na transmissão do HIV, podendo aumentar o risco de contágio em até 18 vezes. O Ministério da Saúde incluiu, então, os procedimentos para o tratamento da AIDS na tabela do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo o primeiro país em desenvolvimento a fornecer os medicamentos através do sistema público de saúde e, no ano seguinte, iniciou-se no Brasil a produção do AZT por um laboratório privado (Agência Brasil, 2011). Neste mesmo ano, o DDI (Didanosina), outro medicamento inibidor da transcriptase reversa, começou a ser distribuído nos serviços públicos de saúde (Barros, 2011).

Em 1994, um novo grupo de drogas, os inibidores de protease, passou a ser estudado para o tratamento da infecção. Estas drogas demonstraram potente efeito antiviral isoladamente, ou em associação com drogas do grupo do AZT, um inibidor da transcriptase reversa, dando origem à denominação de "coquetel". Houve diminuição da mortalidade imediata, melhora dos indicadores da imunidade e recuperação de infecções oportunistas. Esses resultados levaram a um estado de euforia, chegando-se a falar em possibilidade de cura da AIDS. Entretanto, logo se percebeu que o vírus não era eliminado do organismo dos pacientes com o tratamento combinado (coquetel). Apesar dos altos custos do tratamento, do grande número de comprimidos diários e dos efeitos colaterais dessas drogas, o coquetel reduziu, significativamente, a mortalidade dos pacientes com AIDS (Shilts, 1987).

Em 1997, morreu no Brasil o sociólogo Herbert de Souza, conhecido como Betinho, que adquiriu a doença por meio de transfusão de sangue. Ao todo, 17 milhões de pessoas já haviam morrido apenas no Continente Africano em razão do HIV – e 8,8% da população adulta na região estava contaminada (Agência Brasil, 2011a).

Um relatório realizado pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV e AIDS – UNAIDS (*Joint United Nations Program on HIV/AIDS*), de 1998, afirmava que a doença deveria matar 70 milhões de pessoas nos 20 anos seguintes – a maioria na África – caso nações desenvolvidas não aumentassem esforços para contê-la.

Em 2008, o Brasil concluiu o processo de nacionalização de um teste rápido que permitia detectar a presença do HIV no organismo em 15 minutos. Em 2011, o primeiro antirretroviral produzido por um laboratório público brasileiro – o Tenofovir (um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo) – entrou no mercado (INPI, 2011). Ainda em 2011, pesquisas de institutos nacionais de Saúde dos Estados Unidos indicam que um esquema eficaz de terapia antirretroviral pode reduzir em até 96% o risco de transmissão do HIV ao parceiro sexual (Agência Brasil, 2011).

Há, atualmente, duas linhas principais de pesquisa: uma busca uma vacina eficaz, visando imunizar os indivíduos pertencentes a populações sob risco; e outra visa buscar drogas antivirais mais potentes e com menos efeitos colaterais, objetivando erradicar o vírus do organismo de pacientes infectados. Apesar da melhora dos resultados com os antivirais, dificilmente a AIDS será curada farmacologicamente. As esperanças depositam-se no desenvolvimento de uma vacina eficaz, que, infelizmente até o momento, ainda não se tem notícia.

3 VIROLOGIA - ASPECTOS GERAIS

Os vírus são os menores microorganismos existentes. Possuem, em média, de 10 a 300nm e só podem ser visualizados através da microscopia eletrônica. São parasitas

intracelulares obrigatórios, isto é, só conseguem se reproduzir no interior de células de outros organismos, pois não possuem aparato enzimático suficiente para realizar tal processo. Podem infectar quase todos os seres vivos, desde bactérias até o homem (Molinari, 2009).

Muito se discute, ainda hoje, sobre a natureza dos vírus. No meio científico são muitos os que defendem que o vírus não é um ser vivo, apoiando-se no fato de que eles são parasitas intracelulares obrigatórios. Já os que defendem o vírus como um ser vivo rebatem as críticas com o argumento de que o vírus não se comporta como outros agentes, tais como toxinas, pois possuem a capacidade de se replicar, além de apresentarem uma estrutura que protege seu material genético (Molinari, 2009).

Os vírus são compostos por, basicamente, três estruturas: o material genético, o capsídeo e em alguns casos, o envelope. O material genético viral pode ser tanto DNA ou RNA, com exceção de alguns vírus descobertos recentemente que apresentam os dois ácidos nucleicos, os quais pertencem à família *Mimiviridae*. O genoma viral também pode ser negativo ou positivo e de fita simples ou dupla. O capsídeo constitui um envoltório protéico que pode ter várias formas, helicoidal, icosaédrica, entre outras (Molinari, 2009).

Já o envelope, que é um envoltório lipídico, nem todos os vírus possuem e é descrito como um facilitador ao processo de adsorção durante o ciclo viral. Nele estão expressas proteínas responsáveis pelo tropismo viral, isto é, pela afinidade do vírus com as células hospedeiras, permitindo-lhes infectá-las. Por exemplo, o HIV ou *Vírus da Imunodeficiência Humana*, apresenta em seu envelope proteínas como a *gp41* e a *gp120* que possuem alta afinidade com os receptores $CD4^+$ presentes nas células T de defesa, o que lhes confere tropismo para estas células do organismo humano. Este vírus que pode levar à AIDS debilita drasticamente o sistema imune do hospedeiro, tornando-o susceptível a infecções oportunistas (Levy, 2010).

3.1 VÍRUS HIV

David Baltimore definiu, em 1971, uma classificação viral sem finalidade taxonômica, associando as características do ácido nucleico, com as estratégias de replicação; dividindo os

vírus em sete classes. Na classe VI estão os retrovírus, da família *Retroviridae*, caso do HIV. Eles apresentam genoma formado por duas fitas simples e positivas de RNA que realiza a transcrição reversa, formando o DNA complementar, com a ajuda da enzima transcriptase reversa, ou seja, sintetizam DNA a partir de RNA (RNA'-DNA'-RNA) (Molinaro, 2009).

O HIV é um dos mais importantes representantes da família *Retroviridae*. Esta família compreende os vírus que infectam vertebrados. As fitas de RNA servem de molde para a síntese de um DNA viral de dupla fita através da ação da transcriptase reversa, que é uma enzima DNA polimerase RNA dependente. Além desta, no interior do capsídeo encontram-se o material genético viral, as enzimas protease e integrase.

Atualmente são conhecidas apenas duas espécies de HIV: o HIV-I e o HIV-II. O primeiro é o mais virulento e mais disseminado pelo mundo, enquanto que o segundo é menos virulento, uma vez que o HIV-II tem mostrado ser mais dificilmente transmitido e o período entre a infecção e o desenvolvimento da doença maior que o do HIV-I (Amado, 2008), estando restrito ao oeste da África. Apesar disto, as duas espécies são muito semelhantes, diferindo no peso molecular das suas proteínas e nos seus genes acessórios (Rubbert, Behrens e Ostrowski, 2006). Estas espécies possuem subtipos que, devido às características distintas, dificultam a criação de vacinas e medicamentos no combate a AIDS.

Desta forma, por ser o HIV-I o tipo de maior circulação no mundo e no Brasil, e tendo, conseqüentemente, maior probabilidade de contágio, tornou-se o principal foco de estudo na busca do controle e tratamento da pandemia estabelecida e obtendo grande número de pesquisas e trabalhos publicados. Por essa razão, este trabalho enfatizou o HIV-I.

O HIV-I tem aproximadamente 100nm, é esférico, possui envelope oriundo da membrana de célula hospedeira e capsídeo cônico onde são encontrados seu material genético, a transcriptase reversa, a integrase e a protease (Levy, 2010) (Figura 02).

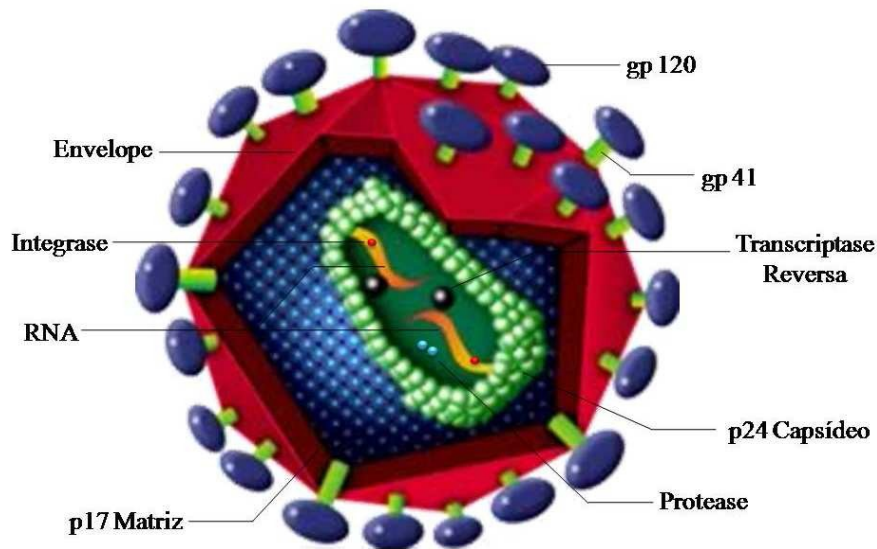
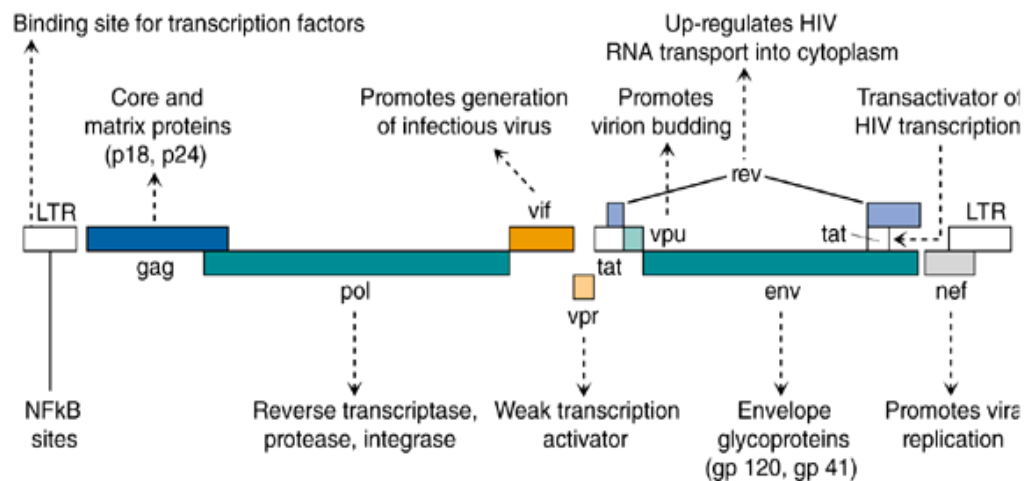


Figura 02: Estrutura Morfológica do HIV-I.
Adaptada de: Antidrogas, 2011.

O genoma do HIV-I é constituído por três genes estruturais necessários para a replicação viral (*gag*, *env*, *pol*) e seis genes regulatórios e acessórios que regulam a expressão viral e são importantes na patogenia in vivo (*vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu*, *nef*) flanqueados por duas seqüências análogas denominadas LTR (*long terminal repeat*) que desempenham função de integração entre o genoma viral e o celular (Baccin, 2007), como mostra a figura 03 abaixo.



Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Figura 03: Genoma do HIV-I.
Adaptado de: Bastos, 1998.

O gene *gag* codifica a proteína precursora (*p55*) que será clivada pela ação das proteases durante a maturação, dando origem à diversas proteínas do cerne viral, como *p17*, *p24*, *p7* e *p9*; que formarão a matriz, o capsídeo e o nucleocapsídeo do novo vírus (Bastos, 1998).

O gene *pol* codifica uma poliproteína *gag-pol* de 160kDa que após clivagem proteolítica origina as enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase). Estas enzimas somadas ao RNA e a proteínas, como a *p24*, importante marcador de quantidade de carga viral no organismo, a *p17*, a *p7* e a *p9* constituem o nucleocapsídeo. As proteínas citadas são sintetizadas pelo gene *gag*, inicialmente sob forma de uma longa fita que é posteriormente quebrada pela protease (Baccin, 2007).

A transcriptase reversa é constituída por dois monômeros: *p51* e *p66*. A *p66* contém o sítio ativo e sítio de ligação ao DNA e sua estrutura tridimensional tem sido associada à figura da mão direita. Já a *p51* não detém atividade enzimática, mas funciona como suporte para a atividade da *p66* (Kohlstaedt, Wang, Friedman, Rice, Steitz, 1992). A atividade da transcriptase reversa é fundamental ao ciclo replicativo do HIV, uma vez que é responsável pela síntese de DNA a partir do RNA viral, sendo uma DNA polimerase RNA-dependente. Em razão da ausência de atividades de reparo, a transcriptase reversa não é capaz de corrigir possíveis erros que possam ocorrer durante a síntese de DNA, o que conseqüentemente leva a uma alta taxa de mutações (Levy, 2010).

A protease é um homodímero simétrico, constituída por dois monômeros de 99 aminoácidos e está envolvida no processamento pós-traducional das poliproteínas *gag* e *gag-pol* atuando na estruturação de proteínas e enzimas virais (Erickson JW, Gulnik SV, Markowitz M., 1999).

A integrase é essencial para incorporação do DNA viral ao DNA da célula. O gene *env* codifica uma poliproteína *gp160* que sofre clivagem pela protease originando as glicoproteínas de superfície (SU ou *gp120*) e as glicoproteínas transmembranas (TM ou *gp41*). Dos três genes estruturais, o gene *env* é o que revela maior variabilidade genética. Enquanto intensas variações nas seqüências *gag* e *pol* podem conduzir à formação de vírus inviáveis, as seqüências *env* aceitam grande número de variações, muitas das quais auxiliam no escape do sistema imunológico do hospedeiro (Starcich BR, Hahn BH, Shaw GM, McNeely PD, Modrow S, Wolf Het al, 1986).

A *gp41* é uma proteína transmembrana com o domínio N-terminal externo e o domínio C-terminal interno ao vírion (Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS, 1997). A *gp41* tem papel fundamental no ciclo replicativo do vírus na medida em que gera uma orientação paralela da

membrana celular e do envelope viral, permitindo a entrada de peptídeos fusogênicos na membrana celular.

A alça V3 da *gp120* é a principal região imunodominante do HIV, induzindo a formação de anticorpos neutralizantes e funcionando como alvo da resposta celular citotóxica (Kenealy WR, Matthews TJ, Ganfield MC, Langlois AJ, WaselefskyDM, Petteway SR, 1989). A alça V3 da *gp120* está ainda envolvida com a citopatogenicidade do vírus.

Os genes não estruturais, divididos em reguladores e acessórios, estão relacionados à replicação viral e infectividade do vírus.

O gene de regulação *tat* codifica uma proteína que firma-se no início dos RNA mensageiros, provocando uma síntese total, dando origem a milhares de cópias dos mesmos. O gene *rev* permite o transporte de alguns desses RNA mensageiros do núcleo para o citoplasma, comandando a síntese de proteínas virais (Bastos, 1998).

Quando novas partículas virais são sintetizadas, elas tendem a se fixar nos receptores CD4 da célula ainda disponíveis, fazendo com que a célula fique sempre infectada. A quantidade viral na célula aumenta de modo que a célula não consegue suportar, ocorrendo o processo de apoptose⁶. Para que isto não aconteça, o gene de regulação *nef* sintetiza uma proteína capaz de impedir a reciclagem dos receptores CD4 na superfície do vírus. Desse modo, a célula, que não apresenta mais esse receptor, não pode ser reinfectada pelo vírus, que, por sua vez, demora mais a morrer, podendo produzir uma grande quantidade de vírus (Bastos, 1998).

3.2 CICLO DE INFECÇÃO E REPLICAÇÃO

O HIV infecta células que expressam em sua superfície a molécula CD4⁺, presente na maioria dos linfócitos T circulantes, em precursores das células T na medula óssea e timo, em monócitos/macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e células da microglia no sistema nervoso central. O ciclo replicativo encontra-se na dependência do genoma viral (Levy, 2010) (Figura 04).

A evolução da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo I (HIV-I) é influenciada por fatores virais e pelo hospedeiro. Os fatores virais estão relacionados ao subtipo circulante, tropismo, citopatogenicidade, antigenicidade e mutações no genótipo viral que induzem a resistência às drogas utilizadas na terapêutica atual (Grotto e Pardini, 2006).

⁶ Morte programada das células, envolvendo o corte do DNA em pequenos fragmentos por enzimas de origem celular.

O fenômeno de recombinação genética entre vírus diferentes gera alto grau de variabilidade. A circulação simultânea de vários subtipos num mesmo local, favorece a ocorrência de coinfeção, que por sua vez conduz ao aparecimento de vírus recombinantes que podem ser viáveis e transmissíveis (Taveira, 2002).

O HIV se utiliza da maquinaria da célula hospedeira para sua replicação. As proteínas do envelope *gp120* e *gp41* são necessárias para a entrada do vírus na célula-alvo. A *gp120* se liga a glicoproteína CD4, o envelope viral sofre então uma alteração conformacional, expondo um domínio da *gp120* capaz de realizar uma interação eficiente da alça V3 da *gp120* com receptores de quimiocinas na membrana celular, como o CCR5 ou CXCR4 (Clapham e Weiss, 1997). Os receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 são expressos em diferentes células alvo; o CCR5 está presente em monócitos/macrófagos, células dendríticas e linfócitos T ativados, enquanto o CXCR4 é expresso em diversas células incluindo linfócitos. Dessa maneira, os vírus que infectam células CCR5⁺ são denominados R5 e os que infectam células CXCR4⁺ são denominados X4 (Broder & Berger, 1995).

Depois, a porção N-terminal da *gp41* penetra na membrana celular, levando à fusão da membrana da partícula viral e da célula (Covell et al, 1998). Após a fusão, o conteúdo viral (nucleocapsídeo viral) é liberado no citoplasma celular. Ocorre a conversão do RNA em DNA proviral devido à ação da transcriptase reversa no citoplasma da célula (Katz e Skalka, 1994). Durante esta etapa de síntese do DNA viral pode ocorrer mutações, como mutações pontuais, deleções e inserções, devido à ausência da atividade de revisão da transcriptase reversa. Com o auxílio da integrase, o DNA dupla fita é incorporado ao genoma da célula hospedeira, dando origem ao provirus (Dewhurst, 1999).

Quando a célula infectada é ativada, o provirus faz uso da maquinaria biossintetizadora da célula além da sua própria maquinaria para que ocorra a transcrição do DNA proviral. O mRNA (RNA mensageiro) viral migra para o citoplasma, onde serão sintetizados novos vírions e proteínas estruturais (Baccin, 2007). As proteínas codificadas pelos genes *pol* e *gag* formam o núcleo da nova partícula viral; o gene *env* codifica as glicoproteínas que formam o envelope viral, a proteína precursora *gp160* é clivada pela protease dando origem a *gp120* e *gp41*, conforme visto anteriormente (Almeida, 2011).

A formação de novas partículas virais ocorre com a associação de dois filamentos de RNA viral com as enzimas de replicação, enquanto as proteínas do cerne viral formam o capsídeo do vírus (Ribeiro, 2010). A partícula ainda imatura migra para a superfície da célula; os precursores de grandes moléculas são clivados pela protease, dando origem à partículas

virais infecciosas que brotam da membrana da célula, de onde adquirem um novo envelope (Fanales-Belasio *et al.*, 2010; Smith e Daniel, 2006; Zheng *et al.*, 2005).

Uma célula infectada pode produzir até 10^{10} vírus por dia. As novas partículas maduras do HIV infectam novas células, dando início a outro ciclo de replicação viral (Coffin, 1995).

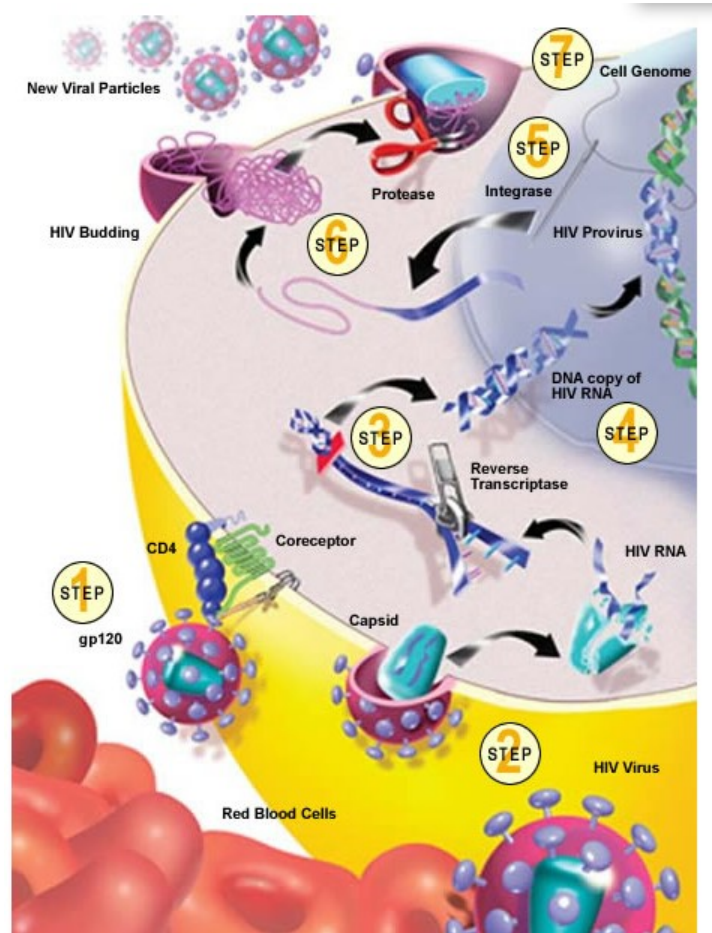


Illustration by Dominic Doyle

Figura 04: Ciclo de Vida do HIV-I

Adaptado de: Snyder, 2004.

Legenda: 1- Fixação do vírus na superfície da célula hospedeira pela ligação da glicoproteína da superfície viral (*gp120*) com a molécula $CD4^+$ e aos receptores de quimiocina da célula; 2- Liberação do conteúdo viral no citoplasma celular; 3- Transcrição reversa do RNA viral em DNA pela ação da transcriptase reversa; 4- DNA fita dupla formado; 5- Integração do DNA viral no genoma hospedeiro originando o provírus; 6- Formação de novas moléculas de mRNA e proteínas virais que serão clivadas pela protease em subunidades e o RNA viral é envolto em proteínas do vírus, formando o capsídeo; 7- Formação do envelope e brotamento dos novos vírions da superfície da célula..

3.3 PATOGÊNESE

O equilíbrio entre a patogênese da infecção pelo HIV e a progressão para a AIDS irá depender das propriedades do vírus infectante e do sistema imune do hospedeiro. Ele determina a evolução diferencial da doença, levando a um quadro de imunodeficiência ou a um prolongado período de sobrevivência (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Nos primeiros estágios da infecção a replicação viral é bastante elevada (Ribeiro, 2010) e o RNA viral só pode ser detectado no sangue em torno de 10 dias após a infecção (Almeida, 2011). O pico de viremia é atingido entre 21 e 28 dias após a infecção, apresentando um baixo número de células TCD4⁺ (Brenchley *et al.*, 2004) o que coincide com a fase de soro-conversão, isto é, presença de anticorpos HIV-específicos, que ocorre entre 3 e 5 semanas após o contato com o vírus (Almeida, 2011). Na fase seguinte, há uma queda da carga viral no período de 12 a 20 semanas até chegar a um nível mais estável, uma vez que o hospedeiro desenvolve uma resposta imune humoral e celular específicas contra o vírus, controlando assim, parte da replicação viral (Schacker *et al.*, 1998; Borrow *et al.*, 1994; Price *et al.*, 1997). Este período é chamado de *set point* viral e marca o início da fase crônica da doença. A presença de infecção com níveis indetectáveis de anticorpos é denominada janela imunológica (Weber, 2006).

A fase sintomática da infecção pode se estender por aproximadamente 10 dias. Durante esta fase, chamada aguda, há uma queda drástica de células TCD4⁺. No entanto, quando as respostas imunes específicas são induzidas, a carga viral cai e as células TCD4⁺ voltam a subir, sem, porém, voltar aos níveis normais presentes antes da infecção. Este fato mostra que os efeitos patogênicos associados ao vírus continuam gerando danos ao sistema imune. Poucas semanas depois da fase aguda, grande parte dos infectados entram na fase assintomática, caracterizada pela queda da viremia e ausência de sintomas, refletindo a ação antiviral da imunidade inata e adaptativa. Todavia, o HIV continua se replicando e, apesar da população viral ser homogênea no período logo após a transmissão, aos poucos vão surgindo variantes virais resistentes, principalmente quando o paciente é submetido a tratamento contínuo. Estas cepas podem ser armazenadas em células de longa vida como linfócitos TCD4⁺ de memória na forma de provírus integrados ao DNA do hospedeiro, configurando-se os reservatórios virais; eles costumam se ocultar, principalmente, nos gânglios linfáticos da região intestinal (Klimas *et al.*, 2008).

Após a integração, o vírus pode permanecer latente e o DNA viral não ser transcrito em mRNA viral, apenas permanecendo integrado ao DNA celular e ser replicado pela célula

hospedeira futuramente. Quando a célula for ativada ocorrerá a transcrição do DNA viral e a formação de novos vírus (Connor e Ho, 1992), reiniciando o ciclo.

A progressão da doença caracteriza-se pela destruição dos tecidos linfóides devido à replicação viral e a ativação crônica das células do sistema imune, que leva a difusão do vírus para outras células TCD4⁺, e favorece a propagação do HIV em tecidos linfóides do corpo todo (Brooks *et al.*, 2009).

Sem o controle da replicação viral, a destruição do sistema linfóide e a queda dos níveis de células TCD4⁺ persistem o que propicia o desenvolvimento de infecções oportunistas, em razão do grande comprometimento do sistema imune, levando ao estado chamado AIDS (Almeida, 2011) (Figura 05).

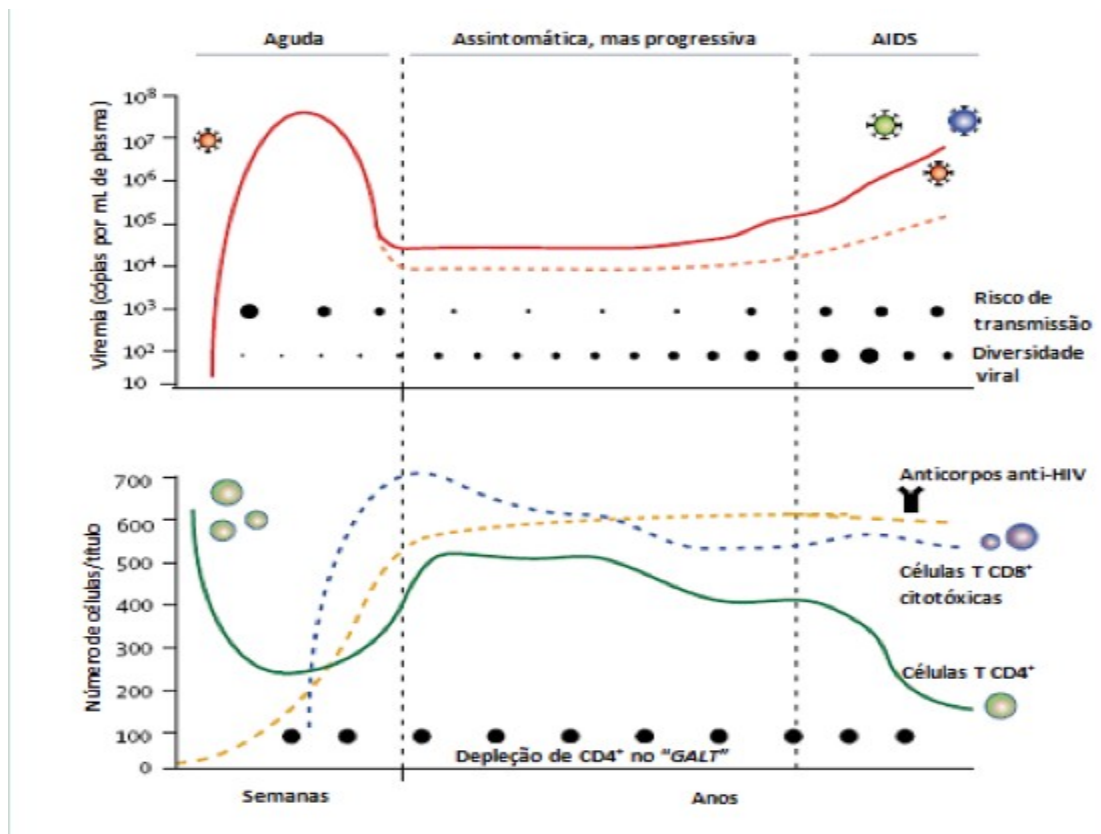


Figura 05: Curso da Infecção pelo HIV-I.

Adaptado de: Ribeiro, 2010.

Legenda: Variações da viremia (gráfico superior), e dinâmica de alterações no compartimento de linfócitos T CD4⁺ (inferior). A infecção primária é caracterizada por uma elevada viremia plasmática (linha vermelha-superior), queda de células CD4⁺ (linha verde inferior), e ausência de anticorpos específicos (linha alaranjada inferior). A viremia decai com o aparecimento de células CD8⁺ citotóxicas (CTL) (linha azul *set point* tracejada superior) e prediz a progressão da doença (círculos preenchidos superior). O risco de transmissão é maior nas primeiras semanas durante o pico de viremia (círculos preenchidos superior). GALT = tecido linfóide associado ao intestino.

4 EVOLUÇÃO DO HIV

A AIDS, infecção zoonótica⁷, tem como agente etiológico o retrovírus HIV (Figura 06), derivado do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) (Salemi *et al.*, 2001). A transmissão do SIV de primatas não humanos para humanos, provavelmente ocorreu pela contaminação dos humanos através de contato direto com o sangue desses animais em caçadas (Chitnis *et al.*, 2000; Peeters *et al.*, 2002).

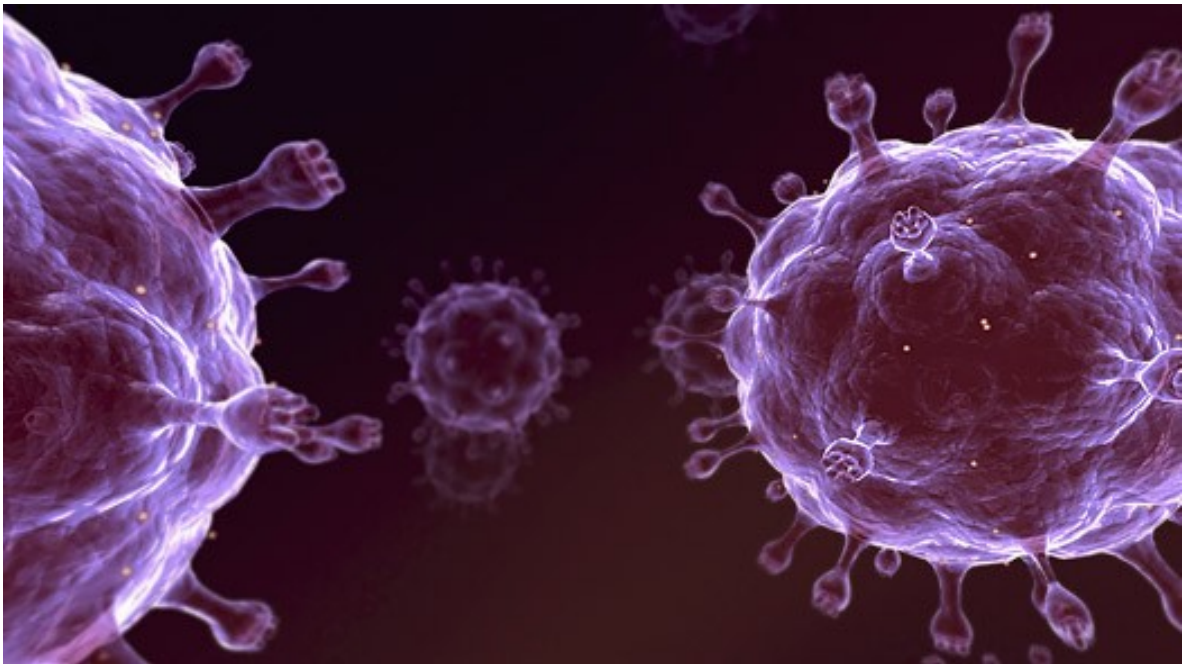


Figura 06: Imagem de microscopia eletrônica do vírus HIV.

Fonte: Melo, 2009.

Alguns cientistas acreditam que o período entre 1926 e 1946 é a época na qual o HIV passou de macacos para humanos; enquanto outros estimam que tal fato tenha acontecido ainda antes (Barros, 2011).

Segundo Almeida (2011), o início da pandemia na população humana ocorreu no início da década de 80. Entretanto, em 1959, amostras de sangue coletadas na África já apresentavam rastros da infecção pelo HIV .

Geneticamente o HIV apresenta dois tipos: HIV-I e HIV-II. O HIV-I é similar ao vírus SIVcpz, presentes em chimpanzés da África equatorial ocidental, enquanto o HIV-II tem seu ancestral no SIVsm isolado de macacos mangabeus, que é endêmico da África ocidental (Almeida, 2011; Ribeiro, 2010). Provavelmente, os dois tipos virais surgiram após várias

transmissões independentes entre primatas não humanos para humanos, acabando por fixar-se na população humana (Gao *et al.*, 1999).

Através de análises filogenéticas, houve a tentativa de estimar o período de origem do vírus HIV-I, que indicaram que o ancestral comum desse vírus deve ter sido introduzido na população humana na década de 30 (Korber *et al.*, 2000; Salemiet *al.*, 2001; Yusim *et al.*, 2001). O HIV-I está associado com os casos de infecção nos Estados Unidos, Europa e na maioria dos outros países do mundo (Tebit *et al.*, 2007).

Assim, as várias teorias apontam como origem mais comum do HIV-I, a transferência do vírus de reservatórios primatas para humanos. Procedência de clados (subtipos) de HIV-I podem estar relacionadas a um subtipo de vírus introduzido por infecção zoonótica em população humana. Posteriormente, surgiram os vírus recombinantes (Levy, 2010).

4.1. FILOGENIA DO HIV-I

O HIV-I teve sua origem em um vírus símio, SIVcpz, infectante de chimpanzés isolados no sul de Camarões, espalhando-se entre os seres humanos ao longo do rio Congo (Ribeiro, 2010).

Três transmissões independentes, no início do século XX, foram sugeridas por análises filogenéticas. Isto acabou por originar 3 grupos principais do HIV-I (Figura 07), principal responsável pela pandemia de AIDS: M (*major*) que compreende a maioria das variantes responsáveis pela pandemia de AIDS, O (*outlier*) que reúne vírus altamente divergentes do grupo M, e o N (*non major e non outlier*) grupo que apresenta a menor dispersão dentre os três (Ribeiro, 2010; Robertson *et al.*, 2000).

O grupo que apresenta maior circulação e por consequência maior taxa de infecção é o grupo M. Este grupo se divide em subtipos ou clados, representados por letras (A, B, C, D, F, G, H, J e K); sub-subtipos designados por números e Formas Recombinantes Circulantes (FRCs), resultantes da recombinação genética em indivíduos infectados por mais de um subtipo do vírus e passíveis de transmissão (Ribeiro, 2010; Almeida, 2011). Mais de 20 FRCs já foram definidas apenas no tipo M (Kantor *et al.*, 2005).

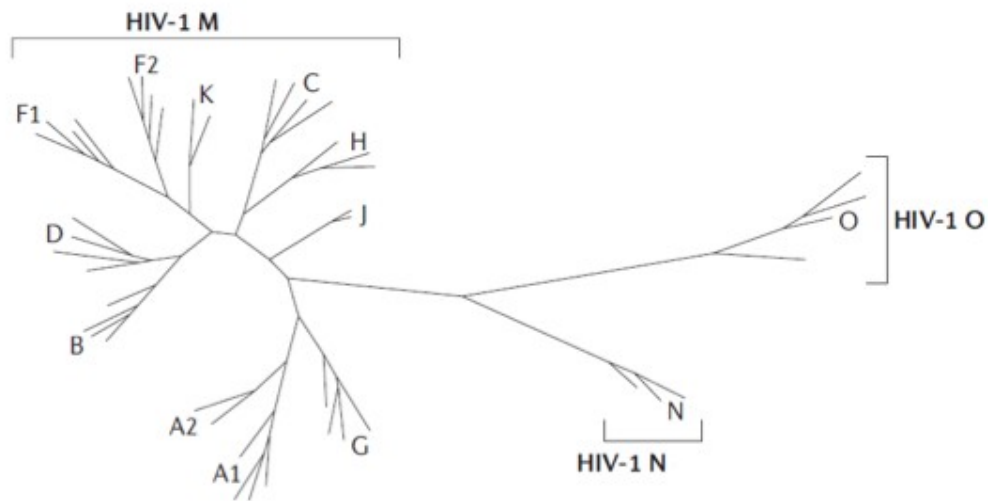


Figura 07: Árvore Filogenética do HIV-I e seus Subtipos.

Fonte: Almeida, 2011.

Há uma grande diversidade genética entre os subtipos do vírus HIV-I, em torno de 35%. Dentro de um mesmo subtipo essa diversidade pode variar de 15 a 20% (Taylor & Hammer, 2008; Thomson *et al.*, 2002). Uma das principais características genéticas do HIV-I é a sua variabilidade, o que pode influenciar na patogenicidade das diferentes cepas (Sharp *et al.*, 1999). Isto ocorre, provavelmente, em função da quantidade de erros cometidos pela enzima transcriptase reversa (RT) na transcrição do RNA viral e consequente formação do DNA. Entretanto, outros fatores podem, também, facilitar esta diversidade, tais como: alta taxa de replicação, número de mutações por ciclo de vida, propensão viral para recombinação genética, além de pressões ambientais como as terapias farmacológicas e fatores ligados ao hospedeiro (Almeida, 2011).

Segundo Almeida (2011), os subtipos do HIV-I mais prevalentes⁷ no mundo são, respectivamente, os subtipos C (47%), A (27,2%), B (12,3%) e D (5,3%). Os subtipos A e C estão concentrados na África e na Ásia; o subtipo B é maioria nos países industrializados como em toda a região da Europa e Japão, assim como no Brasil (Figura 08), onde os subtipos prevalentes são: B (77,2%), F (6,4%), C (3,3%) e D (0,5%) e as formas recombinantes B/F e B/C (Ribeiro, 2010). Destaca-se que, na região Sudeste predominam os subtipos B e F e no Nordeste praticamente o B. Contudo, o subtipo C vem crescendo bastante nos últimos anos, principalmente na região Sul do Brasil, onde já é maioria (Simon *et al.*, 2010) (Figura 09).

⁷ Prevalência: **proporção de indivíduos do grupo com resposta positiva naquele momento específico do tempo.**

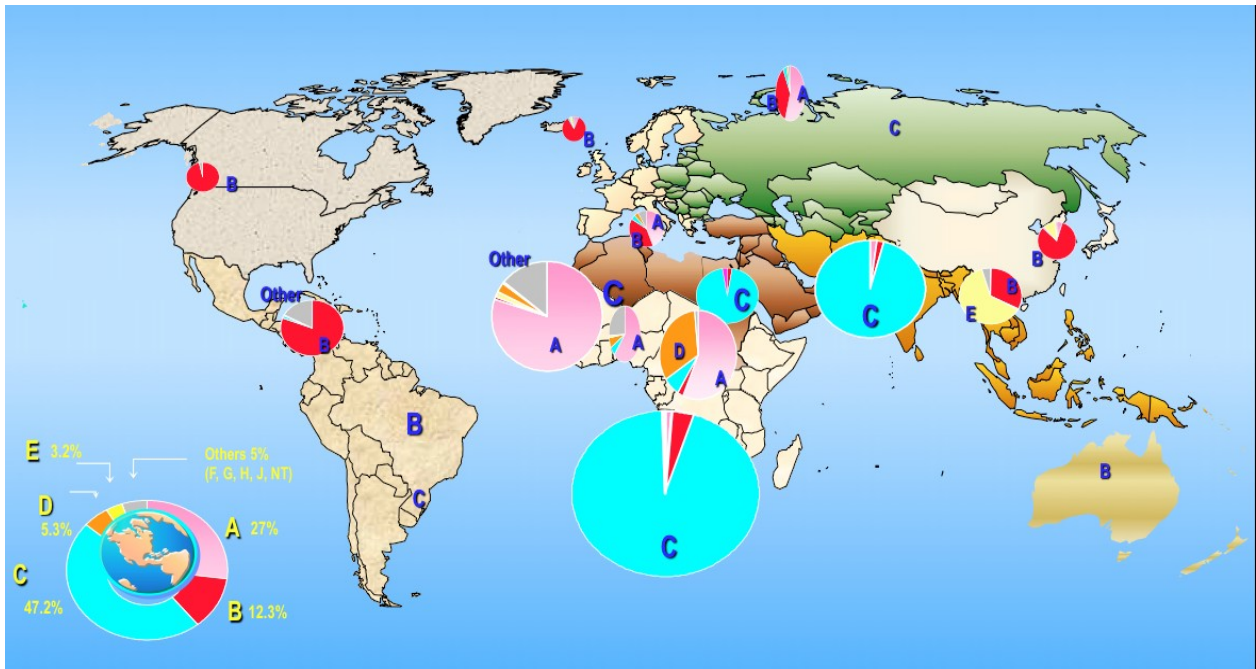


Figura 08: Distribuição Global dos Subtipos Genéticos do HIV-I.
 Adaptada de: Couto-Fernandez (2010).

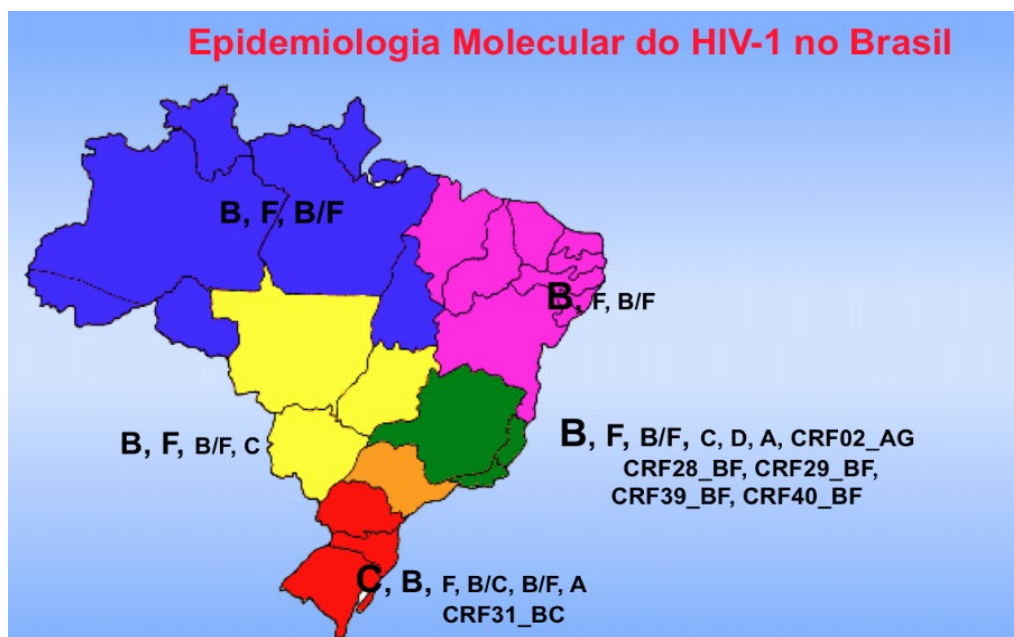


Figura 09: Distribuição dos Subtipos Genéticos e Principais Formas Recombinantes do HIV-I no Brasil.
 Adaptada de: Couto-Fernandez (2010).

5 EPIDEMIOLOGIA

Há muito, a importância da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), doença causada pelo retrovírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) deixou de ser uma ameaça somente aos chamados grupos de riscos, tais como: homossexuais, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo. Hoje, mais do que nunca, é um caso de saúde pública, não somente no Brasil, mas no mundo. Baseado em um estudo realizado em 2010 pelo Ministério da Saúde, estima-se que 630 mil pessoas tenham HIV no país, sendo que cerca de 255 mil deles não sabem que possuem o vírus. Em 2008 foram registrados 34,4 mil novos casos de infecção e o número aproximado de mortes pela doença no mesmo ano foi de 11,5 mil (Ciência e Saúde, 2010); no mundo, em 2007, havia 33,4 milhões de soropositivos (Cria Saúde, 2011).

“Se a civilização humana se mantiver, se continuar a se ampliar, as doenças infecciosas aumentarão de número em todas as regiões do globo. [...] Os intercâmbios, as migrações introduzirão em todos os países as doenças humanas e animais de cada região. A obra já está muito avançada; seu futuro está garantido.”
(NICOLLE, 1932).

Esta previsão de Charles Nicolle infelizmente se cumpriu. “A AIDS invadiu nossa sociedade, abalou nossas certezas, sacudiu nossos preconceitos e suscita a questão da solidariedade mundial.” (Montagnier, 1995.)

O grande número de casos da nova doença logo levou a uma epidemia, que trouxe um aumento significativo das taxas de mortalidade (Figura 10 e Figura 11). Começou, então, a surgir pesquisadores interessados em identificar as causas e as possíveis formas de tratamento. Duas teorias foram discutidas nos Estados Unidos: de acordo com a primeira teoria, o agente causador da doença seria único; já pela segunda teoria (multifatorial), esta seria causada por uma conjunção de fatores sanitários considerados nocivos.

GLOBAL REPORT

Global summary of the AIDS epidemic | 2009

Number of people living with HIV	Total	33.3 million [31.4 million–35.3 million]
	Adults	30.8 million [29.2 million–32.6 million]
	Women	15.9 million [14.8 million–17.2 million]
	Children (<15 years)	2.5 million [1.6 million–3.4 million]
People newly infected with HIV in 2009	Total	2.6 million [2.3 million–2.8 million]
	Adults	2.2 million [2.0 million–2.4 million]
	Children (<15 years)	370 000 [230 000–510 000]
AIDS deaths in 2009	Total	1.8 million [1.6 million–2.1 million]
	Adults	1.6 million [1.4 million–1.8 million]
	Children (<15 years)	260 000 [150 000–360 000]



Figura 10: Epidemia de HIV/AIDS no Mundo em 2009.

Fonte: World Health Organization, 2010.

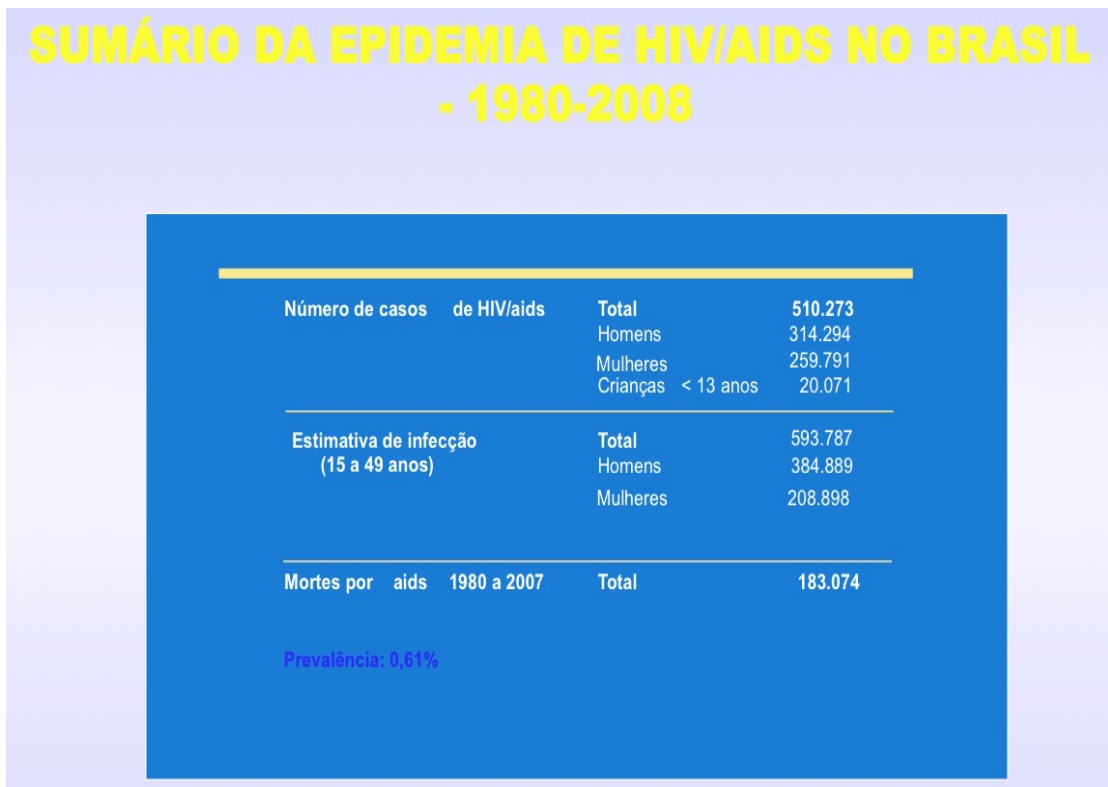


Figura 11: Epidemia de HIV/AIDS no Brasil entre 1980 e 2008.

Adaptado de: BRASIL, 2008.

Em 1983, a identificação do retrovírus causador da doença, fez com que fosse descartada a teoria multifatorial (Lima et al, 1996).

No ano de 1986, o vírus ganhou uma nova designação: HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (Lima et al, 1996). São conhecidos, atualmente, pelo menos dois tipos do vírus – HIV-I e HIV-II. Em 1987, o AZT trouxe esperança para milhares de infectados, tendo sido a primeira droga aprovada contra a ação do HIV, passando a ser o ponto de partida para os soropositivos na luta por uma melhor qualidade de vida (Araújo, 2011).

5.1. HIV NO MUNDO

Hoje, a tendência de queda na incidência de casos de AIDS em crianças menores de cinco anos é reforçada pela comparação de dados dos anos de 1999 e 2009, aonde a redução chegou a 44,4% (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010). Este resultado vem confirmar a eficácia da política de redução da transmissão vertical do HIV (da mãe para o bebê).

Em relação aos jovens, apesar de elevada condição de acesso às informações sobre prevenção da AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis, há a tendência de crescimento do HIV. O levantamento feito entre mais de 35 mil jovens de 17 a 20 anos de idade, indica que, em cinco anos, a prevalência do HIV nessa população passou de 0,09% para 0,12%. O estudo também revelou um aumento do percentual de infectados com menor escolaridade. A prevalência é de 0,17% entre os jovens com ensino fundamental incompleto e de 0,10% entre os que têm ensino fundamental completo (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010).

O resultado positivo para o HIV está relacionado, diretamente, à maior vulnerabilidade decorrente do número maior de parceiros, coinfeção com outras doenças sexualmente transmissíveis e relações homossexuais. O estudo é representativo da população masculina brasileira de jovens e revela um retrato das novas infecções (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010).

O governo brasileiro tem desenvolvido e fortalecido diversas ações para que a prevenção se torne um hábito na vida dos jovens. A distribuição de preservativos no país, por exemplo, cresceu mais de 100% entre 2005 e 2009 (de 202 milhões para 467 milhões de unidades). Os jovens são os que mais retiram preservativos no Sistema Único de Saúde (37%) e os que mais se previnem (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010).

Outra medida de prevenção é a ampliação do diagnóstico do HIV/AIDS, uma vez que as pessoas que conhecem a sua sorologia podem buscar tratamento e, assim, evitar novas infecções. Em quatro anos (2005 a 2009), o número de testes de HIV distribuídos e pagos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) mais que dobrou: de 3,3 milhões para 8,9 milhões de unidades. Da mesma forma, o percentual de jovens sexualmente ativos que fizeram o exame aumentou – de 22,6%, em 2004, para 30,1%, em 2008 (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010).

Apesar de todos os esforços, o número de infectados em todo o mundo é muito grande. Segundo a OMS a cada minuto 5 jovens são infectados pelo HIV no mundo inteiro. Na América Latina há aproximadamente 1,8 milhão de pessoas infectadas com o vírus; a previsão é de que em 2020, 10 milhões de asiáticos estejam infectados; em 2006 nos EUA mais de um milhão de pessoas viviam com o vírus; o número de pessoas contaminadas na América do Norte, Europa Ocidental e Central juntos era de 1,9 milhão em 2005; na Federação Russa no fim de 2004 o número aproximado de infectados era de 860 mil; e a África, local mais atingido, tem cerca de 25 milhões soropositivos, onde a maioria dos infectados está na África Subsaariana (Figura 12) (ABC AIDS, 2011).

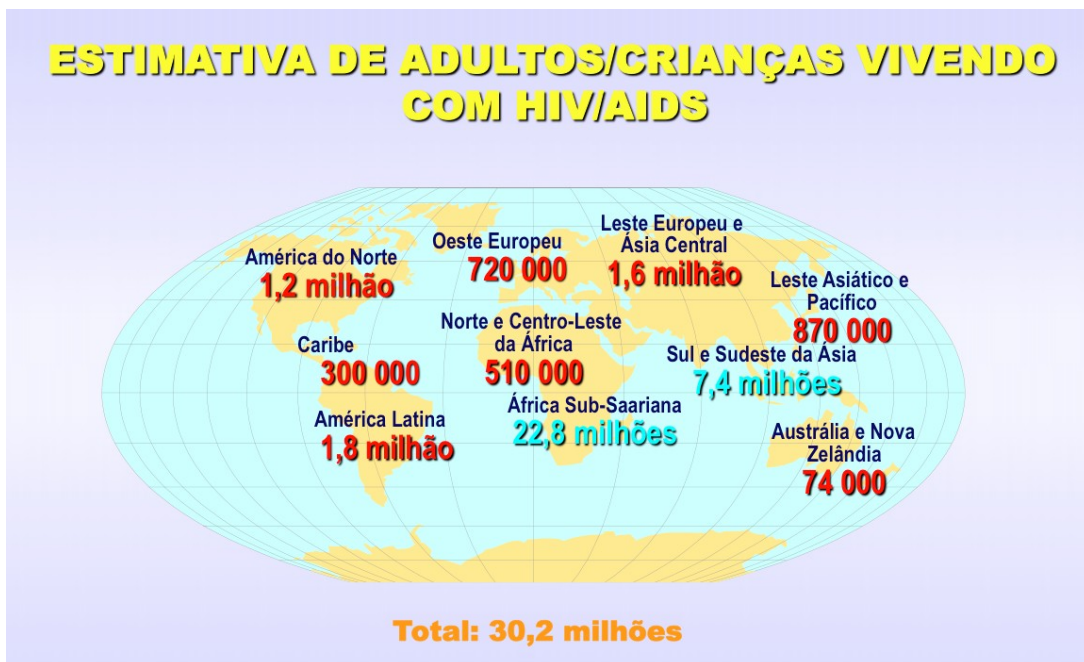


Figura 12: Adultos e Crianças Vivendo com HIV/AIDS no Mundo.

Fonte: UNAIDS, 2009.

5.2 HIV NO BRASIL

Há cerca de 25 anos foi registrado o primeiro caso de AIDS no Brasil. Inicialmente, a maioria dos casos de contaminação era registrada em homens da classe média alta, moradores de grandes centros, como Rio de Janeiro e São Paulo. Entretanto, hoje, este perfil se modificou e a contaminação através do vírus HIV se interiorizou, atingindo a todas as classes sociais e a ambos os sexos.

De acordo com o último levantamento divulgado pelo Ministério da Saúde (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010), o número de casos de AIDS registrados em 10 anos no Brasil dobrou nos municípios pequenos e caiu nos grandes centros urbanos. Este dado indica que a doença está cada vez mais se interiorizando. Entre 1997 e 2007, o número de casos registrados nos centros urbanos, que acumulam 52% das notificações do país, reduziu em 15%. Paralelamente, nos municípios com menos de 50 mil habitantes, o número de notificações dobrou.

Até junho de 2010, os novos números da AIDS (doença já manifestada) no Brasil, contabilizavam 592.914 casos registrados desde 1980. Contudo, a epidemia continua estável, com a taxa de incidência oscilando em torno de 20 casos de AIDS por 100 mil habitantes. Em 2009, foram notificados 38.538 casos da doença.

Observando-se a epidemia por região em um período de 10 anos – 1999 a 2009 – a taxa de incidência no Sudeste caiu (de 24,9 para 20,4 casos por 100 mil habitantes). Nas outras regiões, cresceu: 22,6 para 32,4 no Sul; 11,6 para 18,0 no Centro-Oeste; 6,4 para 13,9 no Nordeste e 6,7 para 20,1 no Norte. Vale lembrar que o maior número de casos acumulados está concentrado na região Sudeste (58%), seguida pela região Sul e Nordeste do país (Figura 13).

Dia Mundial da Luta Contra a AIDS

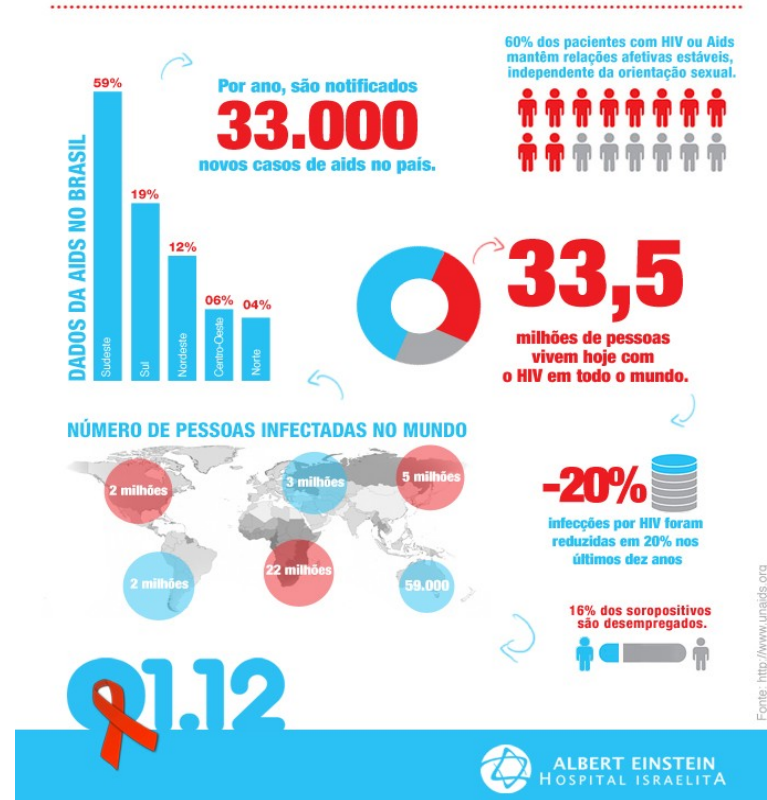


Figura 13: Percentual de casos de HIV/AIDS no Brasil e no Mundo.
Fonte: Sociedade Beneficente Israelita Brasileira.

Atualmente, ainda ocorrem mais casos da doença entre os homens do que entre as mulheres. Entretanto, essa diferença vem diminuindo ao longo dos anos. O aumento de casos de AIDS entre mulheres pode ser observado pela razão entre os sexos (número de casos em homens dividido pelo número de casos em mulheres). Em 1989, a razão de sexos era de cerca de 6 casos de AIDS no sexo masculino para cada 1 caso no sexo feminino. Em 2009, chegou a 1,6 caso em homens para cada 1 em mulheres.

Em ambos os sexos, a AIDS é mais incidente na faixa etária a de 20 a 59 anos de idade. O número de casos de AIDS é maior entre as jovens que possuem de 13 a 19 anos do que entre os rapazes na mesma faixa etária. A inversão apresenta-se desde 1998, com oito casos em meninos, para cada 10 em meninas.

É possível observar, em números absolutos, a redução expressiva de casos de AIDS em menores de cinco anos, passando de 954 casos, em 1999, para 468 em 2009. Quando são adotadas as medidas preventivas, a chance de transmissão vertical cai para menos de 1%. O

Ministério da Saúde recomenda o uso de medicamentos antirretrovirais para as gestantes, durante o período de gravidez e no trabalho de parto, além de realização de cesárea para as mulheres com carga viral elevada ou desconhecida. Para o recém-nascido, a determinação é de substituição do aleitamento materno por fórmula infantil (leite em pó) e uso de antirretrovirais (Brasil, 2007).

Quanto à forma de transmissão entre os maiores de 13 anos de idade prevalece a sexual. Nas mulheres, 94,9% dos casos registrados em 2009 decorreram de relações heterossexuais com pessoas infectadas pelo HIV. Entre os homens, 42,9% foram por relações heterossexuais, 19,7% por relações homossexuais e 7,8% por bissexuais. O restante foi por transmissão sanguínea e vertical (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010).

A prevalência da infecção na população de 15 a 49 anos é menor que 1% (0,61%), mas é maior do que 5% nos subgrupos de maior risco para a infecção pelo HIV – tais como homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo. O coeficiente de mortalidade vem mantendo-se estável no país, desde de 1998 (em torno de 6 óbitos por 100 mil habitantes). Observa-se uma queda no Sudeste, Norte e Nordeste e estabilização no Centro-Oeste e Sul (Boletim Epidemiológico AIDS, 2010).

5.2.1 Ações Públicas Contra Hiv/Aids

As ações públicas podem ser divididas em quatro fases distintas. No início, "as ações públicas no combate à AIDS tinham basicamente a mesma abordagem que era feita em relação aos pacientes de hanseníase, devido à semelhança que essas duas doenças apresentavam, principalmente por causa da discriminação" (Sodelli, 1999). Destaca-se ainda, que "as ações preventivas foram incipientes, caracterizando-se por reuniões isoladas, palestras, distribuições de panfletos e utilização da mídia através de reportagens". As ações governamentais, na época, direcionavam-se à vigilância epidemiológica e à assistência médica, não apresentando um plano sistemático e organizado de prevenção (Sodelli, 1999).

Entre 1980 e 1999, foi notificado pelo Ministério da Saúde, através de seu Boletim Epidemiológico, 155.590 casos de AIDS, dos quais 13%, ou 20.064, referiam-se a pessoas com idade entre 15 e 24 anos. A faixa mais atingida, no entanto, situava-se entre os 25 e 34 anos, responsáveis por 43,23% dos casos: 67.267 pessoas. Considerando-se que o portador de HIV pode viver em média 10 anos de forma assintomática, o número de pessoas que podem ter sido contaminados entre os 15 e 24 anos pode ser elevado. Este é um indicativo da importância de que esta faixa etária seja atingida com ações de prevenção.

É imprescindível que se ressalte o aumento da infecção por mulheres heterossexuais casadas, ou com parceiros fixos e das populações de baixa renda, afetadas diretamente pela exclusão social, cultural e econômica. Proporcionalmente ao aumento do número de mulheres infectadas, aparece o número de crianças contaminadas verticalmente (através da gravidez).

Na segunda fase, as políticas de prevenção abrangem o período da criação do Programa Nacional de AIDS (02.05.1985) até 1990, caracterizada pela ação da esfera governamental com uma visão mais técnica e formal da epidemia. Nesse período, o setor de Saúde tentava envolver outros setores (por exemplo, o Ministério da Educação, do Trabalho e da Justiça) na questão do combate à AIDS (Teixeira, 1997). Visava-se reunir esforços para o desenvolvimento de políticas nacionais na luta contra a doença, pretendendo-se alertar de que a AIDS não deveria ser vista como um problema da área de Saúde, mas uma questão nacional.

A abordagem preventiva pode ser caracterizada como busca pelo repasse de informações. Há, porém, uma diferença marcante entre esses dois períodos: no primeiro ainda não existia conhecimentos sólidos da virologia e epidemiologia da AIDS, sendo atribuído a esse fato o fracasso desses programas; já no segundo período, esse conhecimento se apresentava muito mais desenvolvido e sólido, mas, ainda assim, esse programa preventivo não obteve o sucesso esperado (Sodelli,1999).

A terceira fase das respostas políticas à AIDS iniciou-se em 1990, de forma contrária às expectativas nacionais, desestruturando o Programa Nacional e comprometendo, entre outras coisas, a própria vigilância sanitária, uma vez que tornou frágeis as articulações dos estados com as ONGs e outras instituições (Sodelli,1999). Nesse período, foi vinculada ao movimento uma campanha nacional sob o tema "Se você não se cuidar, a AIDS vai te pegar"; que, como afirma Teixeira (1997), "retirava toda a esperança das pessoas infectadas e pretendia estimular atitudes e práticas seguras, entre os não-afetados, utilizando a ameaça: a AIDS mata". Neste período da história da prevenção no Brasil, "as informações sobre a AIDS vinham às vezes muito pesadas, ou preconceituosas, ou distorcidas, ou marcadas pelo medo, principalmente marcadas pela morte" (Lancellotti, 2006). De acordo com o Ministério da Saúde, esse tipo de informação não só fracassou em seu objetivo de diminuir a transmissão do HIV, como contribuiu negativamente para o fortalecimento de comportamentos preconceituosos em relação ao portador, aumentando também o medo e a angústia das pessoas em relação à AIDS (Sodelli,1999). Paradoxalmente, nessa época, no Brasil ocorreu um grande avanço na luta contra a AIDS, com a distribuição gratuita pelo SUS de remédios para os portadores de HIV.

A quarta fase, compreendida entre 1992 a 1999, foi marcada pela reorganização do Programa Nacional de AIDS no Ministério da Saúde. Nessa fase, rivalidades e disputas foram deixadas de lado, com objetivo de intensificar e fortalecer a cooperação de todos os que participavam da luta contra a AIDS (Parker, 1996). Uma negociação do Programa Nacional de AIDS com o Banco Mundial se iniciou com a finalidade de desenvolver um projeto para a prevenção e controle da AIDS. Este programa passou a ser o principal financiador dos projetos desenvolvidos em todo país. Quanto às ações preventivas, nesse período ocorreram três ações principais: campanhas de redução de danos, campanhas que induziam ao uso do preservativo e campanhas que buscavam, através da escolha pessoal e da responsabilidade social, a prevenção da AIDS (Sodelli, 1999).

Com a evolução dos tratamentos assim como da progressão do HIV a nível nacional, o Ministério da Saúde viu-se na obrigação de estabelecer um programa de saúde pelo SUS que pudesse fornecer um acompanhamento mais eficiente dos pacientes.

Assim, em 1999, o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais criou a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO), que tinha por objetivo tornar o exame da genotipagem acessível aos pacientes portadores de HIV. A RENAGENO só passou a atuar, de fato, a partir de 2001, e atualmente conta com cerca de 24 laboratórios pelo país (Ministério da Saúde, 2009).

6 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é o nome dado a uma condição clínica, sendo o estágio final de uma doença, cujo agente infeccioso é o HIV. É uma doença de origem viral, cuja gravidade advém do fato de seu causador ser um retrovírus, que afeta sobretudo as células do sistema imune. É uma doença crônica, de evolução geralmente lenta - em pouco mais da metade dos casos, o tempo entre a contaminação e o momento em que o paciente, que até então não apresentava nenhum sinal clínico, desenvolve a doença é de dez anos, sendo esta pessoa considerada soropositivo nesse intervalo (Levy, 2010).

As infecções virais podem causar sinais e sintomas específicos, que em conjunto, são chamados de síndrome, o que caracteriza uma determinada infecção. Por outro lado, um vírus pode causar sintomas clínicos diferentes; ou ainda, diferentes vírus podem causar os mesmos sintomas. Tais infecções podem ser agudas, com a presença de sintomas inespecíficos, período ideal para o diagnóstico laboratorial por ser a fase com maior carga viral no hospedeiro; ou crônica, quando os vírus permanecem em níveis baixos, como o HIV.

A imunodeficiência é caracterizada como uma falta de habilidade do sistema imunológico para se proteger de microorganismos invasores como vírus, bactérias e protozoários. A palavra “Adquirida” advém do fato de não ser uma doença congênita como a maioria das imunodeficiências; não é causada espontaneamente, mas sim por um fator externo, a infecção pelo HIV.

Os hospedeiros podem ser classificados como portadores ou doentes (Levy, 2010). Os doentes manifestam os sinais clínicos da doença e por isso são facilmente identificados; já os portadores são geralmente assintomáticos, o que dificulta sua identificação e acabam assim, transmitindo a doença por um período maior.

Como a AIDS é consequência de um processo de imunodeficiência, vários estágios da doença estão presentes, desde o contato com o vírus até a evolução para AIDS (Oliveira, 2007). Na fase aguda da infecção há a presença de muitos sintomas inespecíficos, característicos de várias doenças diferentes, mas em geral, algumas pessoas costumam apresentar sintomas semelhantes aos de uma gripe comum como febre, dor de cabeça, suores, dor de estômago, nos músculos e nas articulações, além de fadiga, dificuldades de engolir, inchaço dos gânglios linfáticos e leve prurido. A maioria dos infectados pelo HIV apresentam estes sintomas; contudo, alguns também perdem peso e raramente há perda da mobilidade dos braços e pernas, que é recuperada pouco tempo depois (Amado, 2008).

Com a ação do sistema imunológico em resposta a invasão pelo vírus, há uma recuperação dos pacientes levando ao desaparecimento dos sintomas e consequente diminuição da carga viral após a fase aguda, que pode durar em média de 1 a 3 semanas (Oliveira, 2007).

Após esta fase, os soropositivos podem permanecer um longo tempo sem apresentar qualquer sintoma, este período pode durar até 10 anos; os vírus no entanto, continuam presente no organismo e multiplicando-se; esta fase é considerada assintomática. A maior parte da população infectada no mundo encontra-se nesta fase (Oliveira, 2007), muitas vezes não sabendo que possuem o vírus e assim, transmitindo-o.

Sem ter ainda atingido o estágio final da doença, AIDS, os doentes começam a apresentar sintomas e sinais da doença que são um indicativo de que o sistema imune está em um estado de depressão. Os sintomas frequentes são cansaço não habitual, sudorese noturna, perda de peso, falta de apetite, diarreia, pele seca e descamativa, queda de cabelo, entre outros (Oliveira, 2007). Sendo considerada, esta, a fase sintomática.

A fase seguinte da evolução da doença constitui a AIDS propriamente, que é caracterizada por uma grave deficiência do sistema imunológico condicionando o aparecimento de doenças oportunistas como tumores e infecções (Oliveira, 2007).

6.1 A DOENÇA

Um dos grandes avanços nas pesquisas sobre o HIV foi a descoberta da molécula CD4 como principal receptor celular (Levy, 2010).

Os linfócitos CD4 e as células que apresentam essa molécula na membrana, como monócitos/macrófagos, células dendríticas, entre outras são infectadas pelo HIV (Dalglish *et al.*, 1984).

As primeiras manifestações clínicas se apresentam entre 3 a 6 semanas após a infecção. A sintomatologia aparente de quadro viral ou Mononucleose Infecciosa leva os pacientes à procura de assistência médica (Schüpbach, 2003). Estes sintomas constituem a fase aguda. Os sintomas da doença, à semelhança dos sintomas provocados pela denominada síndrome retroviral aguda (SRA), inclui dor de cabeça, dor retro-orbital, dores musculares, dor de garganta, nodos linfáticos inchados, entre outros (Schüpbach, 2003; Ribeiro, 2010; Levy, 2010). Esta fase apresenta manifestações clínicas transitórias, caracterizando-se por imunoativação e disfunção sistêmica em 50 a 70% dos pacientes. A disseminação hematológica provoca a infecção dos tecidos linfóides do corpo. Com a ausência de uma

resposta imune específica, ocorre rápido aumento na produção e liberação de partículas virais e no número de células infectadas no sangue (Schüpbach, 2003).

Já em exames de laboratório, observa-se queda na contagem de linfócitos T CD4 (linfopenia), acompanhada de aumento de linfócitos T CD8 e um pico de produção viral variando entre 10 a 4 e 10 a 7 cópias por ml (Schüpbach, 2003; Ribeiro, 2010; Schacker *et al.*, 1998).

A produção de anticorpos específicos pelo hospedeiro, direcionado contra o envelope viral, ocorre logo após a fase aguda, caracterizando o processo de soroconversão do portador, detectável por testes imunoenzimáticos. A partir de uma resposta imune ativa, ocorre significativa queda dos níveis de carga viral plasmática, mantendo-se estável por período que pode variar desde alguns meses a anos. Nesta fase ocorre o período assintomático ou de latência clínica. A média para a progressão da AIDS em pacientes sem tratamento é de 10 anos. Contudo, o tempo de incubação é variável (Schüpbach, 2003).

Em pacientes ditos progressores rápidos, 5 a 10 % desenvolvem a AIDS entre 2 a 3 anos após a infecção. Em contra partida, 5 a 10% dos pacientes não progressores são assintomáticos 5 a 7 anos após a infecção, apresentando a contagem de linfócitos T CD4 estável, mas abaixo dos níveis de normalidade (Schüpbach, 2003). Alguns indivíduos são chamados de controladores de elite, pois apesar da infecção pelo HIV a viremia não é detectada por muitos anos indicando a ocorrência de um controle eficiente da infecção; por este motivo são intensamente estudados com o objetivo de se entender melhor os mecanismos envolvidos no controle da infecção pelo HIV-I (Baker *et al.*, 2009; Saksena *et al.*, 2007).

Uma tentativa de equilíbrio entre a produção de anticorpos e a proliferação de patógenos nas células T, ocorre durante todo o período assintomático. O fim deste período é causado pelo desequilíbrio do organismo em favor do vírus, seja pelo esgotamento da resposta imune seja por qualquer outro fator que provoque a deficiência das defesas orgânicas, levando ao aumento significativo da carga viral. Inicia-se, então, o período sintomático, onde surgem as doenças oportunistas e tumores, quadro clínico característico da AIDS (Baccin, 2007).

As doenças oportunistas são aquelas que geralmente não são capazes de provocar doença nas pessoas com o sistema imunológico em pleno funcionamento, podendo ser causadas assim por microorganismos não considerados usualmente patogênicos. Geralmente é de origem infecciosa, pode ser causada por vírus, bactérias, certas neoplasias, entre outros. No entanto, microorganismos normalmente patogênicos também podem, eventualmente, causar este tipo de infecções; entretanto, nesta situação as infecções quase sempre apresentam uma maior gravidade ou agressividade. As mais comuns são a tuberculose; a pneumonia por

Pneumocystis Carinii; a candidose, que pode causar infecções na garganta e na vagina; o citomegalovírus, que costuma afetar os olhos e intestinos; a toxoplasmose, que pode causar lesões graves no cérebro; a criptosporidiose, doença intestinal; o sarcoma de Kaposi, um tipo de câncer que provoca o aparecimento de vários tumores na pele, e em várias zonas do corpo e pode, também, afetar o sistema gastrointestinal e os pulmões; além de outros tipos de tumores. Contudo, a AIDS se manifesta e evolui de formas diferentes dependendo da pessoa ([Amado, 2008](#) e [Levy, 2010](#)).

No decorrer do tratamento podem surgir as coinfeções, que se desenvolvem paralelamente à infecção pelo HIV, agravando o quadro dos pacientes e representando um desafio ainda maior à saúde pública. Com um maior conhecimento dos profissionais sobre elas, os serviços poderão proporcionar ao paciente mais tempo e melhor qualidade de vida. Dentre elas destacam-se a tuberculose, a Doença de Chagas e as hepatites virais (Secretaria de Estado de Tocantins).

6.1.1 Métodos de Diagnóstico

No início da infecção, dois meses aproximadamente, o indivíduo apresenta altas taxas de vírus no sangue e uma queda significativa das células CD4, caracterizando a fase aguda da doença. Nessa fase surgem os sintomas inespecíficos como febre, dor de cabeça e dor de garganta; logo depois os anticorpos começam a ser produzidos e sua presença no sangue já pode ser notada, levando a uma queda das taxas virais e a progressão da doença para a fase assintomática, que pode durar dez anos. A doença, então, passa para a fase sintomática, com a presença de sintomas específicos, associados aos microorganismos oportunistas. Observa-se assim, o aumento da carga viral no sangue e a queda das células CD4, caracterizando o indivíduo com AIDS.

São, basicamente, quatro grupos de testes para detectar a infecção pelo vírus HIV: técnicas de cultura viral, teste de detecção de anticorpos, de detecção de antígenos e de amplificação do genoma do vírus. As técnicas rotineiras de diagnóstico estão baseadas na detecção de anticorpos, pois apresentam excelentes resultados, além de serem menos dispendiosas. Contudo, este tipo de teste detecta apenas a resposta do hospedeiro contra o vírus, mas não o vírus. Mesmo assim, são as de melhor escolha na triagem inicial. Já os outros testes detectam o vírus diretamente ou suas partículas. Estes testes são aplicados em situações específicas como, por exemplo, em exames sorológicos indeterminados ou duvidosos, em

acompanhamento laboratorial de pacientes, mensuração de carga viral, entre outros (Salves, 2010).

O diagnóstico laboratorial é desta maneira, baseado principalmente na detecção de anticorpos no sangue, pela técnica de ELISA, que deve ser realizado após o terceiro mês da possibilidade de contágio onde os anticorpos já podem ser detectados; esta técnica atualmente apresenta alta sensibilidade e especificidade. Sendo positivo o resultado, este é confirmado por outros métodos, como a Imunofluorescência e o *Western Blot*. Existem também outras técnicas como o Testes de detecção de antígeno viral. Técnicas de cultura viral e Testes de amplificação do genoma do vírus; que detectam diretamente o vírus ou suas partículas como visto anteriormente; entretanto estas técnicas apresentam um custo bem mais elevado e levam um tempo maior para a obtenção do resultado. O monitoramento da doença também deve ser feito pela dosagem de carga viral e das células CD4, presentes no sangue do indivíduo, através de métodos moleculares, como o PCR e a Citometria de Fluxo.

Os Testes Rápidos (Figura 14) tem sido amplamente utilizados como diagnóstico da infecção pelo HIV, eles vem sendo implantados no Brasil desde março de 2006 pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. É uma metodologia utilizada no mundo inteiro e apresenta grandes vantagens por ser de simples realização e resultado rápido, aumentando assim, o acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV no Brasil (Ministério da Saúde, 2009a).

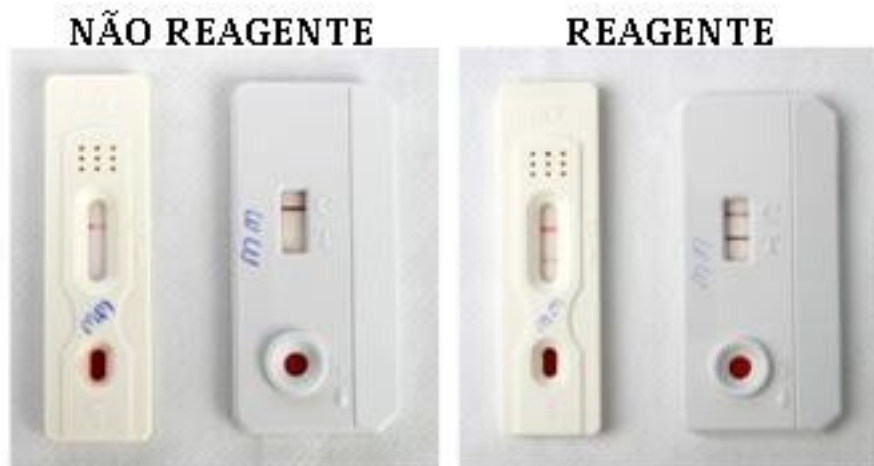


Figura 14: Ilustração dos dispositivos dos testes rápidos com as reações.

Fonte: Ministério da Saúde, 2009a.

A quantificação da carga viral é de extrema relevância no acompanhamento de pacientes soropositivos para HIV. O aumento da carga viral está associado à diminuição dos níveis de células TCD4⁺ e consequente progressão dos sintomas (SIEMENS, 2009). Logo, o paciente começa a apresentar sintomas e sua vulnerabilidade a infecções oportunistas aumenta, debilitando ainda mais sua condição. Assim, pode-se dizer que a quantificação da carga viral pode ser útil na avaliação da progressão da doença, além de constituir uma ferramenta importante no monitoramento do tratamento com drogas antirretrovirais e da probabilidade de transmissão placentária.

O ensaio da carga viral é um dos critérios que determinam a necessidade ou não da genotipagem em determinado paciente. Assim como as chamadas prioridades como gestantes, crianças e adolescentes, os demais indivíduos infectados são levados à genotipagem quando apresentam carga viral acima de 1000 cópias por mililitro de plasma (SIEMENS, 2009).

6.1.2 Transmissão e Prevenção

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a principal forma de transmissão do HIV no mundo se dá devido as relações heterossexuais; e por este motivo a OMS diz que “atualmente, qualquer pessoa pode pegar o vírus HIV” (Bastos, 1998).

Este fato, chama a atenção para o uso errôneo da expressão “grupos de risco” que levou a estigmatização de certos grupos sociais, pois a infecção não está restrita apenas a determinados grupos. O que existe atualmente são os comportamentos de risco. Assim, qualquer pessoa encontra-se potencialmente vulnerável a adquirir o vírus.

A transmissão por via sexual é a mais comum (Lima *et al.*, 1996), onde a mais frequente é a transmissão do homem para a mulher em relações heterossexuais sem proteção. Isto ocorre devido ao fato do sêmen ser mais virulento do que os fluidos vaginais (Amado, 2008). O contágio, no entanto, pode ocorrer por qualquer tipo de relação, tanto hetero como homossexual; assim como por contato vaginal, anal ou oral, pois mesmo não entrando no organismo as secreções vaginais ou o esperma podem entrar em contato com pequenas feridas e cortes na vagina, pênis, boca e ânus (Bastos, 1998; Amado, 2008).

O tipo de relação que apresenta mais risco é a anal, devido a maior probabilidade de lesões e por ser uma região altamente vascularizada. A transmissão vertical, de mãe para filho, pode ocorrer durante a gravidez, na hora do parto e na amamentação; contudo, atualmente, havendo a administração correta do AZT durante a gestação e no momento do parto pode reduzir em até cerca de 90% ou mais o risco de transmissão do vírus para a criança

(ABCAIDS, 2011). Apesar disto, na África ainda são encontradas as maiores taxas desta forma de infecção pelo alto índice de transmissão heterossexual e por consequência da grande quantidade de mulheres que, com o objetivo de assegurar um equilíbrio nutricional dos filhos, os amamentam (Rachid, 1998).

Entretanto, a forma mais perigosa de transmissão é através do uso compartilhado de seringas, agulhas contaminadas e transfusões de sangue, pois estando contaminados, o vírus é introduzido diretamente na corrente sanguínea. Todavia, as infecções por transfusão sanguínea ou de produtos derivados do sangue apresenta poucos riscos nos dias de hoje, uma vez que há um maior controle e são feitos testes em todos o doadores (Bastos, 1998; Amado, 2008).

Há também a possibilidade de transmissão ocupacional, por acidentes de trabalho em profissionais da área da saúde, bem como profissionais da área de limpeza que atuam em serviços de saúde, entre outros, que podem se ferir, por exemplo, com materiais pérfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes soropositivos (Bastos, 1998; Oliveira, 2007).

Em resumo, as formas mais comuns de transmissão são através de sangue e hemoderivados; secreções corporais como sêmen, fluidos vaginais, leite materno e provavelmente fluidos pré-ejaculatórios que entrem em contato com o sangue de outra pessoa (Bastos, 1998; Amado, 2008).

Embora o vírus tenha sido isolado em amostras de fluidos corporais como saliva, urina e lágrimas o risco de transmissão do HIV foi avaliado em diversos estudos laboratoriais e epidemiológicos e, tais estudos, mostram que a concentração e a infectividade do vírus presente em tais fluidos de pacientes soropositivos é extremamente baixa para ser capaz de infectar outra pessoa (Salves, 2010; Oliveira, 2007).

É importante ressaltar que o HIV não é transmitido através de aperto de mão, abraços, tosse e espirro, uso de piscina e banheiros públicos, uso talheres, copos e assentos de ônibus, entre outros, ou seja, não é transmitido pelo ar e não penetra no organismo através da pele; é preciso uma ferida ou um corte para o vírus penetrar no organismo (Bastos, 1998; Amado, 2008). Pesquisas demonstram também que o vírus não é transmitido por picada de mosquito (Linhares, 1993).

A prevenção é outro fator de extrema importância. A melhor forma de prevenção é a informação; as pessoas devem conhecer as formas de transmissão, saber o que significa ter o vírus HIV no organismo além de outras formas de prevenção. Assim, as campanhas de prevenção contra a doença no mundo todo devem ter grande destaque. Elas enfatizam principalmente a necessidade do uso constante de preservativos nas relações sexuais, que

ainda é o meio mais seguro de se evitar o contágio, pois diminui significativamente o risco de transmissão do HIV por via sexual, que é a mais comum. Mas é preciso que os preservativos sejam utilizados de maneira correta para que desempenhem a sua função de proteger e prevenir as pessoas da contaminação tanto do HIV, como de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) além de uma gravidez indesejada (Bastos, 1998; Amado, 2008). As DSTs elevam em sete vezes o risco de infecção pelo HIV, devido ao fato de causarem lesões ulcerativas, que acabam por funcionar como porta de entrada para o vírus; somado a isto há ainda o fato de tais infecções provocarem uma reação de defesa do organismo, levando ao recrutamento de células CD4 e conseqüentemente facilitando a contaminação pelo HIV (Lima *et al.*, 1996).

Outras formas de prevenção tais como: não compartilhar agulhas; seringas; material usado na preparação de drogas injetáveis e objetos cortantes como agulhas de acupuntura, instrumentos para fazer tatuagens e piercings, material de cabeleireiro e manicure, entre outros. E ter sempre atenção; adotando medidas preventivas de biossegurança recomendadas ao tratar qualquer paciente ou ao manipular qualquer material biológico; assim como medidas simples no dia a dia como certificar-se se o material de uso coletivo de um salão de beleza, por exemplo, foi esterilizado corretamente e ter prudência na utilização de objetos, uma vez que, estes tiverem entrado em contato com fluidos corporais e sangue infectado (Bastos, 1998; Amado, 2008).

6.2 TRATAMENTOS

O acesso universal ao tratamento continua a ser um sonho para milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, mesmo depois de muitos anos terem passado desde a descoberta do HIV (Ribeiro, 2010).

No Brasil, a partir de 1996, o Ministério da Saúde passou a distribuir três classes diferentes de antirretrovirais, drogas estas que agiam na etapa da transcrição reversa e maturação do vírus.

Atualmente, existem aproximadamente vinte drogas de antirretrovirais aprovadas para o tratamento da infecção pelo HIV. Estas se dividem em seis classes: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; inibidores de protease; inibidores de fusão; antagonistas de CCR5; inibidores de integrase. (Risco Biológico, 2011).

Cada uma das classes atuam em diferentes estágios do ciclo de vida do vírus HIV. Hoje, a maioria dos tratamentos utilizados baseiam-se na combinação de pelo menos duas drogas de classes diferentes, conhecida como terapia antirretroviral combinada (ART: *AntiRetroviral Therapy*) ou HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*).

Quatro milhões de pessoas no mundo se encontravam em tratamento com HAART até o final de 2008, a sua cobertura atingiu cerca de 42% em países de baixa e média renda (Ribeiro, 2010).

A terapia combinada é capaz de diminuir a viremia a um patamar indetectável. A observação deste fato, através de estudos, tem demonstrado que esta é uma potencial forma de prevenção da transmissão do HIV (Ribeiro, 2010).

Além disso, o HAART pode elevar as taxas de linfócitos TCD4⁺ no sangue periférico, diminuindo a morbidade e a mortalidade dos indivíduos infectados, ocorrendo, assim, a redução em vários anos da taxa de progressão para a AIDS. Contudo, o início da terapia antirretroviral, assim como a escolha da combinação dos medicamentos deve ser feito de forma individualizada. Pois, dependendo do estado clínico do paciente, o tratamento pode ser mais danoso que benéfico devido aos efeitos tóxicos e colaterais dos medicamentos, tais como febre e exacerbação de processos inflamatórios (Ribeiro, 2010).

De acordo com o Guia de Práticas de Drogas Antirretrovirais para Adultos e Adolescentes do Departamento de Serviços Humanos e de Saúde os pacientes devem ser tratados se apresentarem os sintomas característicos de AIDS, ou caso a contagem de células T CD4⁺ estiver com níveis abaixo de 350 células/mm³. A queda no número de linfócitos T CD4⁺ para níveis abaixo de 200 células/mm³ deixa o sistema imune do paciente extremamente vulnerável, proporcionando o aparecimento de infecções oportunistas e cânceres (Ribeiro, 2010).

Em países onde o acesso ao tratamento antirretroviral é limitado, somente uma vacina eficaz poderia controlar a disseminação da epidemia. A OMS estima que na ausência de uma vacina eficaz, cerca de 100 milhões de novos casos de infecção pelo HIV-I surgirão nas próximas décadas (Ribeiro, 2010).

Entretanto, não há ainda uma vacina disponível no mercado, no entanto, vários estudos relacionados a essa área encontram-se em andamento. Além das campanhas mantidas pelo Ministério da Saúde associado às das ONGs (Sodelli, 1999).

Em resumo, o tratamento da doença, atualmente, é baseado em uma combinação de antirretrovirais, denominada *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART). Essas drogas possuem a capacidade de inibir várias etapas do ciclo de replicação do vírus, como fusão,

transcrição reversa, integração e protease. Os pacientes, de um modo geral, têm uma redução considerável da carga viral no sangue, o que leva a uma diminuição da ocorrência de doenças oportunistas e a consequente progressão para AIDS.

6.2.1 Antirretrovirais

Apenas um número restrito de medicamentos foram aprovados para a comercialização, atuando em diversos alvos críticos onde se poderia bloquear a replicação viral. Os antirretrovirais usados em larga escala, atualmente, são drogas que agem nas etapas da transcrição reversa e da maturação viral (Baccin, 2007).

Os Inibidores da Transcriptase Reversa inibem a enzima transcriptase reversa e representam, hoje, uma importante estratégia contra o HIV; dificultando assim, a síntese do DNA viral. Existem três tipos de drogas pertencentes a essa classe: os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, o inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo e os inibidores de transcriptase reversa não análogos nucleosídeos (Baccin, 2007; Ribeiro, 2010).

Os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos são moléculas semelhantes aos nucleosídeos em sua estrutura, eles atuam por mecanismo competitivo como finalizadores de cadeia de DNA, pois quando incorporados na cadeia de DNA em formação bloqueiam sua síntese devido a substituição de um radical da hidroxila na posição 3' por outro grupamento químico. Alguns exemplos de medicamentos desta classe distribuídos pela rede pública de saúde são: Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Didanosina (ddI), Abacavir (ABC) e Stavudina (d4T). Há também o inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo tendo como representante desta classe o Tenofovir (TDF) (Baccin, 2007; Ribeiro, 2010).

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos nucleosídeos são moléculas que atuam no sítio ativo da enzima transcriptase reversa, induzindo modificações estruturais e conformacionais no sítio ativo da mesma, através da ligação em um sítio diferente do sítio ativo original. Dentre eles podemos citar o Nevirapina (NVP) e o Efavirenz (EFZ) (Baccin, 2007; Bastos, 1998).

Os Inibidores da Protease atuam inibindo a enzima protease, dificultando a formação de novos vírions por competir com o substrato pela ocupação do sítio ativo enzimático, ou seja; bloqueiam o processo de montagem da partícula viral, impedindo a clivagem dos precursores protéicos. Estas classe de drogas estão entre os antirretrovirais mais usados

cl clinicamente, com diversos medicamentos como: Indinavir (IDV), Saquinavir (SQV), Lopinavir (LPV), Atazanavir (ATV), Ritonavir (RTV) e Nelfinavir (NVF) (Baccin, 2007; Bastos, 1998).

Há também os inibidores de integrase que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano, inibindo desta forma, a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células. Um exemplo de um inibidor de integrase é o Raltegravir (RAL).

Os inibidores de fusão como a Enfuvirtida (T20) impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir; e novos medicamentos como os antagonistas de CCR5 que possuem, como representante desta classe, o Maraviroc.

No entanto, a evolução da infecção e a eficácia terapêutica não se encontram na dependência exclusiva de fatores relacionados ao vírus. Fatores relacionados ao hospedeiro também contribuem para o desenvolvimento da infecção (Groto & Pardini, 2006).

Mutações genéticas também podem exercer efeito protetor e retardar ou evitar o aparecimento da AIDS. Um exemplo bem documentado é a deleção de 32 nucleotídeos na sequência genética que codifica o correceptor CCR5 introduzindo um *stopcódon* prematuro na sequência protéica em formação. O CCR5 é um correceptor utilizado pelo vírus para sua entrada nas células. É utilizado nas fases iniciais da infecção, sendo fundamental para o estabelecimento da infecção. A presença da deleção retarda o aparecimento da doença, constituindo um fator genético protetor à AIDS (Groto & Pardini, 2006).

6.2.2 Resistência Viral às Drogas e Diversidade das Sequências Virais

A resistência viral aos medicamentos é a causa e a consequência inevitável de erros na replicação do HIV-I (Shafer *et al.*, 2000). O vírus não é capaz de ser eliminado do organismo mesmo com a terapia altamente potente (combinação de três ou quatro drogas) (Schrager & Souza, 1998) e no caso dos antirretrovirais contra o HIV-I, a resistência é causada na maioria das vezes por mutações nos genes alvo, que codificam as enzimas transcriptase reversa e a protease (Schüpbach, 2003).

As mutações de resistência podem ser de dois tipos, as principais e as acessórias. As principais ocorrem no sítio ativo da enzima ou em um local próximo, alterando a ligação da droga com seu sítio alvo e reduzindo diretamente a suscetibilidade de uma enzima aos antirretrovirais. Elas geralmente são específicas para cada droga e aparecem logo após o

início da terapia. Já as acessórias ou secundárias, surgem para “compensar” a perda da atividade de uma enzima, perda esta causada pela alteração estrutural em decorrência das mutações principais, podendo restaurar a capacidade replicativa do vírus mutante e contribuindo assim, para a resistência do mesmo (Schüpbach, 2003).

A evolução da resistência dentro do indivíduo depende da geração e seleção de variantes genéticas do HIV-I com suscetibilidade reduzida às drogas durante a terapia (Ho *et al.*, 1995). Assim, quando o medicamento inibe parcialmente o HIV-I há uma pressão evolucionária que seleciona as cepas resistentes com maior vantagem adaptativa em relação às cepas selvagens (Wain-Hobson, *et al.*, 1992).

Contudo, qualquer mutação pode estar presente antes do início da terapia com antirretrovirais devido a uma mistura de variantes genéticas da população infectante chamadas *quasispecies* (Wain-Hobson, *et al.*, 1992). E outros fatores, tais como baixa aderência, fatores farmacológicos e características celulares próprias do paciente também podem contribuir para a falha terapêutica (Schüpbach, 2003).

Em condições não inibitórias, o HIV-I tem um alto índice de replicação com uma produção de 10^{10} partículas virais por dia e taxa de mutação do vírus de cerca de $3,5 \times 10^{-5}$ nucleotídeos por ciclo, o que conseqüentemente, leva a uma alta taxa de mutação e permite assim, o aparecimento de diferentes cepas (Coffin *et al.*, 1992). Existe também o fenômeno da recombinação genômica: que pode ocorrer depois de uma coinfeção de uma célula com dois vírus diferentes e encapsidação de ambos os RNAs na mesma partícula; e a enzima transcriptase reversa também pode produzir uma cepa recombinante ao alternar entre um provírus e outro na transcrição; contribuindo para a diversidade viral (Schüpbach, 2003).

Desta forma, o HIV-I tem como característica esta grande variabilidade genética que pode ser observada nas populações virais que infectam um único indivíduo ou entre isolados de diferentes regiões geográficas (Baccin, 2007). A classificação dos isolados virais é baseada nas relações filogenéticas. Esta subdivide o HIV-I em grupos, subtipos e formas recombinantes circulantes (FRCs). Os três grandes grupos são M (*major*), O (*outlier*) e N (*non M e non O*) (Robertson *et al.*, 2000). Por ser o maior, o grupo M é o que possui a maioria dos subtipos do HIV-I, que são subdivididos em A,B,C,D,F,G,H,J e K. São conhecidas, também, 32 FRCs (Leitner *et al.*, 2005), duas delas tendo sido descritas no Brasil (De Sa Filho *et al.*, 2006).

O subtipo C, primeiramente detectado no sul da África e Etiópia, vem crescendo e se alastrando por diversas regiões do mundo, considerado hoje o mais importante dos subtipos devido ao grande número de casos de AIDS causado por ele (Esparza *et al.*, 2000). Já ultrapassou o subtipo A na África subsaariana, predominante nas décadas de 80 e 90. E,

embora o subtipo B provavelmente tenha precedido o subtipo C como o subtipo fundador na Índia e na China, a maioria dos novos casos nestes países é atribuído ao subtipo C ou seus recombinantes como B/C (Essex, 1999). Em países da América do Sul como Argentina e Brasil essa tendência também tem sido observada (Brindeiro *et al.*, 2003; Soares *et al.*, 2003).

No Brasil, na maioria das regiões, o subtipo B ainda tem se mostrado predominante, seguido pelo subtipo F1, C, D e recentemente o A (Morgado *et al.*, 1994; Morgado *et al.*, 1996; Morgado *et al.*, 2002; Tanuri *et al.*, 1999a, 1999b; Tanuri *et al.*, 2002; Caride *et al.*, 2001; Soares *et al.*, 2003); formas recombinantes B/F, B/C e F/D também já foram encontradas (Sabino *et al.*, 1994; Tanuri *et al.*, 1999b; Guimarães *et al.*, 2002; De Sa Filho *et al.*, 2006). Além das diferenças entre os subtipos, um estudo brasileiro identificou um subtipo B variante chamado “B” brasileiro. Este difere do subtipo B clássico pela diferença na parte superior da alça V3 da *gp120* do envelope (Morgado *et al.*, 1994; Morgado *et al.*, 1996). A distribuição geográfica destes subtipos no Brasil apresenta um padrão bastante diverso.

A mistura de subtipos locais têm levado a emergência de uma maior variedade de cepas recombinantes, assim, o fenômeno de recombinação genética entre as cepas circulantes pode ter tipo um papel chave nessa evolução recente do HIV-I. Apesar dos esforços e muitos estudos relatando a diferença genotípica entre os subtipos, ainda não está clara a associação entre os componentes genéticos dos diferentes subtipos com atributos biológicos como aumento da transmissibilidade e infectividade; velocidade de progressão para AIDS; sensibilidade a agentes neutralizantes e terapêuticos e; demais relações entre vírus e hospedeiro (Ball *et al.*, 2003).

Portanto, é importante levar em conta que esta diversidade do HIV-I pode representar um fator limitante à efetividade da resposta imune normal do hospedeiro à infecção e à eficácia de vacinas e agentes terapêuticos. Mas, há evidências de que certas alterações na sequência genômica podem alterar a capacidade replicativa do vírus (Sanabani *et al.*, 2006).

Devido a ocorrência de micro-epidemias envolvendo o subtipo C e outros subtipos não-B e seus recombinantes, há uma necessidade de um monitoramento sistemático e contínuo na região Sul do Brasil, para que possa haver um melhor entendimento da dinâmica da evolução dos vírus circulantes. Desta maneira, é importante a avaliação de isolados virais de uma população sob falha terapêutica para uma melhor análise da evolução do HIV-I sob pressão exercida pelo HAART; e tais dados, podem ajudar a conhecer os mecanismos genéticos de resistência às drogas (Baccin, 2007).

6.2.3 Genotipagem

Uma característica muito latente no HIV é sua capacidade de sofrer mutações no momento da replicação de seu genoma. Isto ocorre, pois a enzima responsável por este processo não tem a capacidade de corrigir os nucleotídeos incorporados erroneamente. Assim, estes vírus acabam sofrendo diversas mutações, que muitas vezes, os torna resistentes aos antirretrovirais. Neste contexto da complexidade dos esquemas terapêuticos anti-HIV e o crescente número de pessoas portadoras de vírus resistentes, a genotipagem do vírus constitui uma importante ferramenta, pois uma vez que se sabe a quais medicamentos o paciente oferece resistência, pode-se modular a terapia; obtendo assim um tratamento eficaz por longos períodos e auxiliando a reorientação do tratamento e seleção de uma terapia de resgate em pacientes multirresistentes. Este ensaio pode ainda maximizar os benefícios da terapia se combinada com um histórico detalhado do paciente em aderir ao tratamento (Ministério da Saúde, 2009).

A genotipagem consiste em uma metodologia molecular de identificação do padrão genético do vírus HIV-I. Ela se baseia na comparação e análise minuciosa entre o material genético do vírus encontrado na amostra do paciente e uma sequência viral padrão, a fim de verificar a existência ou não de mutações pré-estabelecidas ocorridas no genoma viral; que são capazes de modificar substancialmente a estrutura das proteínas resultantes, bloqueando ou diminuindo a eficiência com que as drogas inibitórias se ligam as mesmas (Baccin, 2007).

O Ministério da Saúde implantou a RENAGENO para executar este exame e seu funcionamento foi iniciado em 2001. Através da RENAGENO é possível manter um controle em todo o país dos subtipos circulantes, a prevalência de mutações e sua associação com o estado clínico, exposição prévia aos medicamentos e aos esquemas terapêuticos em uso no momento da coleta. Atualmente, ele é realizado no gene da transcriptase reversa e da protease, principais alvos dos medicamentos antirretrovirais; mas há perspectivas de ampliar para outras áreas do vírus. Para a realização da metodologia é necessário que o paciente apresente ao menos 1000 partículas virais por mililitro de plasma (Ministério da Saúde, 2009).

6.3 PERSPECTIVAS FUTURAS

Na Conferência Mundial sobre AIDS em Genebra, de acordo com a Súmula de agosto de 1998, foi definido pelo pesquisador David Ho que havia apenas uma solução para impedir que milhões de pessoas fossem contaminadas pelo HIV: a criação de uma vacina. Contudo, a grande capacidade de mutações apresentadas pelo vírus devido aos constantes erros cometidos pela transcriptase reversa compreendia um dos maiores obstáculos a serem vencidos (Montagnier, 1995). Outro importante obstáculo seria o fato das vacinas geralmente trabalharem com a imunidade humoral, mas, no caso do HIV, para evitar a multiplicação do vírus seria necessária a imunidade celular (Bastos, 1998).

Uma grande perspectiva, tanto para tratamentos como para produção de vacinas, foi a descoberta de indivíduos infectados pelo HIV que permaneciam assintomáticos por grande período de tempo e foram designados pela sigla inglesa LTNP (*long-term non progressor*). Essa categoria de indivíduos pode ser fonte de informações de características imunológicas e virais relacionadas à infecção pelo HIV. Sendo considerados uma chave da terapêutica imunológica para o HIV (Bastos, 1998).

Conceitos genéticos e imunológicos do hospedeiro e do vírus são de grande relevância na criação de estratégias vacinais contra o HIV. Estas se subdividem em recentes e tradicionais. As estratégias tradicionais com vírus vivos têm utilidade limitada contra o HIV, devido a possíveis complicações e impossibilidade de cura, contrariamente ao que ocorre com outros vírus (Almeida, 2011); já os atenuados fornecem importante proteção contra o SIV em modelos de macacos rhesus (*Macaca mulatta*) (Reynolds *et al.*, 2008; Wyand *et al.*, 1999), mas, devido a insegurança, é improvável a realização de testes em humanos (Almeida, 2011); vírus mortos e subunidades proteicas têm baixa capacidade de estimular a formação de anticorpos neutralizantes, como por exemplo células CD8⁺, eficientes contra o HIV (Almeida, 2011).

Uma estratégia para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV-I seria a indução de resposta imune estéril ou resposta imune parcial. No primeiro tipo, visando impedir a infecção contra diferentes cepas do HIV-I, levaria a indução de anticorpos neutralizantes de amplo espectro contra proteínas do envelope viral. As vacinas voltadas à indução de resposta imune parcial, tem por objetivo induzir respostas imunes celulares e que, apesar de não serem capazes de bloquear a infecção pelo HIV-I, apresentam indícios de controle da progressão para AIDS e transmissão do HIV-I (Ribeiro, 2010).

Entre as estratégias recentes estão a de DNA plasmidial e vetores virais recombinantes, com função de expressar antígenos do HIV. Apesar da fácil e versátil manipulação de plasmídeos, estes apresentam respostas imunológicas induzidas pouco eficientes. Necessitam, por exemplo, múltiplas doses, adjuvantes ou outras tecnologias para que haja efetiva imunização de primatas não humanos e humanos (Barouch *et al.*, 2000; Casimiro *et al.*, 2003; Graham *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2008; Almeida, 2011).

Atualmente, na maioria dos testes clínicos em andamento, são utilizados a administração de vetores virais sozinhos ou como reforço de imunizações anteriores com plasmídeos. Contudo, vacinas indutoras de imunidade celular não são capazes de bloquear a infecção viral, mas tem demonstrado ação eficiente no controle da replicação do vírus (Almeida, 2011). A expectativa é que as vacinas sejam capazes de reduzir a viremia, prevenir a destruição precoce e acentuada de células T CD4⁺ de memória, controlando a infecção e, consequentemente, permitindo o prolongamento da sobrevida livre da doença (Ribeiro, 2010).

7 CONCLUSÕES

Todos os avanços envolvendo o tratamento contra o HIV contribuíram para que a AIDS deixasse de ser uma sentença de morte para muitos, pois inicialmente todas as pessoas infectadas pelo vírus desenvolviam rapidamente a doença indo a óbito. Contudo, esses avanços representaram esperança de vida apesar da doença. A AIDS deixou de ser uma doença aguda, passando a ser considerada crônica, isto é, de desenvolvimento lento, longa duração e que pode ser prevenida ou controlada.

São conhecidos, atualmente, pelo menos dois tipos do vírus – HIV-I e HIV-II. Em 1987, o AZT trouxe esperança para milhares de infectados, tendo sido a primeira droga aprovada contra a ação do HIV, passando a ser o ponto de partida para os soropositivos na luta por uma melhor qualidade de vida.

Há, atualmente, duas linhas principais de pesquisa: uma busca uma vacina eficaz, visando imunizar os indivíduos pertencentes a populações sob risco; e outra visa buscar drogas antivirais mais potentes e com menos efeitos colaterais, objetivando erradicar o vírus do organismo de pacientes infectados. Apesar da melhora dos resultados com os antivirais, dificilmente a AIDS será curada farmacologicamente. As esperanças depositam-se no desenvolvimento de uma vacina eficaz, que, infelizmente até o momento, ainda não se tem notícia.

Torna-se com isso, de relevante importância a conscientização, a informação e o conhecimento da população, não apenas das formas de contágio, mas também de questões relativas aos avanços das técnicas de diagnóstico e tratamento da síndrome. Finalmente, é preciso destacar a dificuldade de encontrar uma vacina eficiente para a prevenção da doença em decorrência da grande variabilidade apresentada pelo vírus e suas recombinações, além de uma cura, apesar dos avanços contínuos dos estudos e das pesquisas nessa área. Deve-se dar, também, especial atenção, para identificar se os vírus recombinantes e mais virulentos e os vírus resistentes a medicamentos estão surgindo em consequência de contínuas transmissões.

O grande avanço ocorrido na interpretação da patogenia do HIV, desde seu isolamento até o desenvolvimento de medicamentos antivirais promissores, é inegável. Entretanto, iniciativas importantes ainda são necessárias para a criação de uma estratégia de conduta de controle do HIV em relação ao restabelecimento imunológico e ao desenvolvimento de uma vacina eficaz. Com todo o avanço já obtido, várias possibilidades de estudos ainda precisam ser exploradas. Um dos grandes avanços é em relação ao tratamento das infecções oportunistas.

Como destacado por Levy (2010), é de grande relevância destacar que o HIV é um novo tipo de organismo que surge em proporções epidêmicas nas populações humanas. Fundamentalmente importante é o fato que, apesar de alguns relatos sobre replicação do vírus in vivo indiquem uma recente atenuação do vírus, os estudos clínicos conduzidos por duas décadas sobre o processo clínico da infecção do HIV-I não apontam esse mesmo resultado. Isto demonstra que o processo patogênico do vírus é preservado em suas variantes; e a principal causa determinante de seu curso clínico está na virulência ou “adaptação” in vivo.

Outra questão importante é que, hoje, a genotipagem constitui uma das formas mais eficientes de alcançar um tratamento individualizado e eficaz no controle da evolução e desenvolvimento da doença, *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*. Além, de identificar os subtipos dominantes e as diferentes mutações que os vírus possam apresentar. Buscando, assim, um controle dos subtipos e mutações predominantes em cada região. O que leva a possibilidade de avanços na obtenção de novos medicamentos mais eficazes e a busca de uma possível vacina no futuro.

Em vista disto, o Ministério da Saúde passou a viabilizar através do SUS o acesso a esse tipo de tratamento aos pacientes, objetivando um acompanhamento e tratamento mais eficaz e de controle da doença. Através da criação da RENAGENO, há uma integração e intercomunicação de informações entre os diferentes laboratórios nacionais integrantes da rede, facilitando novas linhas de pesquisa.

Desta forma, o combate da AIDS, hoje, deve ser realizado em três frentes simultaneamente: compreender, tratar e prevenir. E no futuro, quem sabe, algumas pessoas poderão dizer: “Tive AIDS.” “Teremos ganho nossa luta contra o tempo.” (Montagnier, 1995).

REFERÊNCIAS

- ABCAIDS. 2011. Histórico. Disponível em: < <http://www.abcaids.com.br/historico.htm>>. Acesso em: 10 de maio de 2011.
- AGÊNCIA BRASIL. Empresa Brasil de Comunicação. Tratamento antirretroviral evitou a morte de 2,5 milhões de pessoas desde 1995, 2011. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/noticia2011-11-21/tratamento-antirretroviral-evitou-a-morte-de-2,5-milhoes-de-pessoas-desde-1995>>. Acesso em: 15 de novembro de 2011.
- AGÊNCIA BRASIL. Correio Brasiliense. ONG apela a autoridades investimento de US\$6 bi para tratamento da AIDS, 2011a. Disponível em: <[http://www.correiobrasiliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/06/07/interna_ciencia_saude-255676/ong-apela-a-autoridades-investimento-de-US\\$-6-bi-para-tratamento-da-AIDS.shtml](http://www.correiobrasiliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/06/07/interna_ciencia_saude-255676/ong-apela-a-autoridades-investimento-de-US$-6-bi-para-tratamento-da-AIDS.shtml)>. Acesso em: 25 de novembro de 2011.
- ALMEIDA, Rafael Ribeiro. Imunogenicidade de vacinas de DNA codificando peptídeos conservados e promíscuos do HIV-1, em camundongos BALB/c. São Paulo, 2011.
- AMADO, Guilherme. 2008. O que é HIV. Mais Brasil. Movimento de Apoio à Inclusão Social no Brasil. Fique por Dentro. Disponível em: <http://www.maisbrasil.org.br/index_a.php?paginas=fpdentro>. Acesso em: 14 de junho de 2011.
- ANTI-DROGAS. 2011. SOS VIDA. O que é AIDS, o que é HIV. Disponível em: <<http://www.antidrogas.com.br/mostrasosvida.php?c=12>>. Acesso em: 25 de setembro de 2011.
- ARAÚJO, Lucinha. O Tempo não Para Viva Cazuza. Rio de Janeiro, Editora Globo, 2011.
- BACCIN, Tatiana Gasperin. GENOTIPAGEM DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL: DETERMINAÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS SUBTIPOS E DAS MUTAÇÕES DE RESISTÊNCIA AOS ANTI-RETROVIRAIS EM INDIVÍDUOS SOB FALHA TERAPÊUTICA. Porto Alegre, 2007.
- BAKER BM, Block BL, Rothchild AC, Walker BD. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin Biol Ther.* 2009 Jan; 9(1): 55- 69.
- BALL SC, ABRAHA A, COLLINS KR, MAROZSAN AJ, BAIRD H, QUINONES-MATEU ME, PENN-NICHOLSON A, MURRAY M, RICHARD N, LOBRITZ M, ZIMMERMAN PA, KAWAMURA T, BLAUVELT A, ARTS EJ. Comparing the ex vivo fitness of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 isolates of subtypes B and C. *J Virol* 2003;77:1021-38
- BAROUCH DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, Bilaska M, Craiu A, Zheng XX, Krivulka GR, Beaudry K, Lifton MA, Nickerson CE, Trigona WL, Punt K, Freed DC, Guan LM, Dubey S, Casimiro D, Simon A, Davies ME, Chastain M, Strom TB, Gelman RS, Montefiori DC, Lewis MG, Emini EA, Shiver JW, Letvin NL (2000) Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science* 290: 486-492

BARROS, David (Org.). Centro de Pesquisas Históricas Instituto Beneficente Viva a Vida. História da Aids. Disponível em: <http://www.ibvivavida.org.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=70&9a0eb4d3963199475069fd8a4bcd9ac5=cubdrbba>. Acesso em: 20 de outubro 2011.

BASTOS, Jean Carlos Ferreira. Não progressão: nova pista na luta contra a AIDS. Rio de Janeiro, 1998.

BORROW P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MBA (1994) VIRUS-SPECIFIC CD8+ CYTOTOXIC T-LYMPHOCYTE ACTIVITY ASSOCIATED WITH CONTROL OF VIREMIA IN PRIMARY HUMAN-IMMUNODEFICIENCY-VIRUS TYPE-1 INFECTION. *Journal of Virology* 68: 6103-6110

BRASIL, Ministério da Saúde. Plano de Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis 2007. Disponível em: <<http://sistemas.aids.gov.br/feminizacao/index.php?q=plano-operacional-redu%ca7%ca3o-da-trasmisso%ca3o-vertical-do-hiv-e-da-s%caADfilis>> Acesso em: 14/11/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS do Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010>>. Acesso em: 15 de março de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde/ PN Aids e DST, 2008. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2008/boletim-epidemiologico-2008>>. Acesso em: 15 de março de 2011.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Primeiro antiretroviral genérico produzido no Brasil já está no mercado. 2011. Disponível em: <<http://www5.inpi.gov.br/menu-superior/imprensa/clipping/maio-2011/noticias-de-19-de-maio/8-primeiro-antiretroviral-generico-produzido-no-brasil-ja-esta-no-mercado>>. Acesso em: 31 de agosto de 2011.

BRENCHLEY JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC (2004) CD4(+) T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine* 200: 749-759

BRINDEIRO RM, DIAZ RS, SABINO EC, MORGADO MG, PIRES IL, BRIGIDO L, DANTAS MC, BARREIRA D, TEIXEIRA PR, TANURI A. Brazilian network for drug resistance surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 2003; 17:1063-9.

BRODER CC, BERGER EA (1995) FUSOGENIC SELECTIVITY OF THE ENVELOPE GLYCOPROTEIN IS A MAJOR DETERMINANT OF HUMAN-IMMUNODEFICIENCY-VIRUS TYPE-1 TROPISM FOR CD4(+) T-CELL LINES VS PRIMARY MACROPHAGES. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92: 9004-9008

BROOKS JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H. HIV- associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1;48(5):609-11.

CARIDE E, BRINDEIRO R, HERTOOGS K, LARDER B, DEHERTOGH P, MACHADO E, SÁ CA, EUER-SILVA WA, SION FS, PASSIONI LF, MENEZES JÁ, CALAZANS A, TANURI A. Drug-resistant reverse transcriptase genotyping and phenotyping B and non-B subtypes (F and A) of human immunodeficiency virus type 1 found in Brazilian patients falling HAART. *Virology* 2001;275:107-15.

CASIMIRO DR, Chen L, Fu TM, Evans RK, Caulfield MJ, Davies ME, Tang A, Chen MC, Huang LY, Harris V, Freed DC, Wilson KA, Dubey S, Zhu DM, Nawrocki D, Mach H, Troutman R, Isopi L, Williams D, Hurni W, Xu Z, Smith JG, Wang S, Liu X, Guan LM, Long R, Trigona W, Heidecker GJ, Perry HC, Persaud N, Toner TJ, Su Q, Liang XP, Youil R, Chastain M, Bell AJ, Volkin DB, Emini EA, Shiver JW (2003) Comparative immunogenicity in rhesus monkeys of DNA plasmid, recombinant vaccinia virus, and replication-defective adenovirus vectors expressing a human immunodeficiency virus type 1 gag gene. *Journal of Virology* 77: 6305-6313

CHAN DC, FASS D, BERGER JM, KIM PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997; 89(2):263-73.

CHITNIS A, Rawls D, Moore J. Origin of HIV type 1 in colonial French Equatorial Africa? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000 Jan 1;16(1):5-8.

CIÊNCIA E SAÚDE. Disponível

em: <<http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2010/04/realizacao-de-mais-exames-de-hiv-reduziria-mortes-dizem-especialistas.html>>. Acesso em: 19 de maio de 2011.

CLAPHAM PR, WEISS RA. Immunodeficiency viruses. Spoilt for choice of co-receptors. *Nature* 1997;388(6639):230-1.

COFFIN JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 1995 Jan 27; 267(5197): 483-9.

COFFIN, JM. Genetic diversity and evolution of retroviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:143-67

CONNOR RI, HO DD. Etiology of AIDS: biology of human retroviruses. In: Devita VT, editor. *AIDS etiology, diagnosis, treatment and prevention*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p.13-85.

COUTO-FERNANDES, José Carlos. História Natural e Imunopatogenia da Infecção pelo HIV/AIDS. Ministério da Saúde. Instituto Oswaldo Cruz. Laboratório de AIDS e Imunologia Molecular. Pós-Graduação em Medicina Tropical – IOC. Notas de aula da disciplina Doenças produzidas por Vírus e Virologia Humana. Setembro de 2010.

CRISA SAÚDE, 2011. Disponível

em: <<http://www.criasaude.com.br/N4354/doencas/aids/html>>. Acesso em: 19 de maio de 2011.

DALGLEISH AG, BEVERLEY PC, CLAPHAM PR, CRAWFORD DH, GREAVES MF, WEISS RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312:763-7.

- DE SA FILHO DJ, SUCUPIRA MC, CASIERO MM, SABINO EC, DIAZ RS, JANINI LM. Identification of two type 1 circulating recombinant forms in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:1-13.
- DEWHURST S. HIV-1: molecular biology. Rochester: University of Rochester Medical Center; 1999. [cited 1999 Mar 08]. Available from: URL: <http://www.urmc.rochester.edu/smd/mbi/grad2/hiv99B.html>
- ERICKSON JW, GULNIK SV, MARKOWITZ M. Protease inhibitors: resistance, cross-resistance, fitness and the choice and salvage therapies. *AIDS* 1999;13 Suppl A:S189-204
- ESPARZA J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and availability of HIV-1 vaccines: Why, when, where and now? *The Lancet* 2000; 355: 2061-66.
- ESSEX M. Human immunodeficiency viruses in the developing world. *Adv Virus Res* 1999;53:71-88.
- FANALES-BELASIO E, Raimondo M, Suligoi B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*.2010. 46(1):5-14.
- GALLO RC, SALAHUDDIN SZ, POPOVIC M, SHEARER GM, KAPLAN M, HAYNES BF, PALKER TJ, REDFIELD R, OLESKE J, SAFAI B. Frequent detection of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS. *Science* 1984; 224:500-3.
- GAO F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*.1999 Feb 4;397(6718):436-41.
- GRAHAM BS, Koup RA, Roederer M, Bailer RT, Enama ME, Moodie Z, Martin JE, McCluskey MM, Chakrabarti BK, Lamoreaux L, Andrews CA, Gomez PL, Mascola JR, Nabel GJ, Vaccine Research S (2006) Phase 1 safety and immunogenicity evaluation of a multiclade HIV-1 DNA candidate vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 194: 1650-1660
- GROTTO, Rejane M. T.; PARDINI, Maria I. M. C. Molecular biology of the HIV-1 and genetics of human resistance to AIDS. São Paulo, 2006.
- GUIMARÃES LM, MOREIRA AS, LOUREIRO R, GALVÃO-CASTRO B. High Frequency of recombinant genomes in HIV type 1 samples from Brazilian southeastern and southern regions. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2002;18:1261-9.
- HO D, NEUMANN AU, PERELSON AS. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.
- KANTOR R, KATZENSTEIN DA, EFRON B, CARVALHO AP, WYNHOVEN B, CANE P, CLARKE J, SIRIVICHAYAKUL S, SOARES MA, SNOECK J, PILLAY C, RUDICH H, RODRIGUES R, HOLGUIN A, ARIYOSHI K, BOUZAS MB, CAHN P, SUGIURA W, SORIANO V, BRIGIDO LF, GROSSMAN Z, MORRIS L, VANDAMME AM, TANURI A, PHANUPHAK P, WEBER JN, PILLAY D, HARRIGAN PR, CAMACHO R, SCHAPIRO JM, SHAFER RW. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *Plos Medicine* 2005; 2:325-37.
- KATZ RA, SKALKA AM. The retroviral enzymes. *Ann Rev Biochem* 1994;63:133-73.

- KENEALY WR, MATTHEWS TJ, GANFIELD MC, LANGLOIS AJ, WASELEFSKY DM, PETTEWAY SR. Antibodies from human immunodeficiency virus-infected individuals bind to a short amino acid sequence that elicits neutralizing antibodies in animals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1989; 5(2): 173-82.
- KLIMAS N, Koneru AO, Fletcher MA (2008) Overview of HIV. *Psychosomatic Medicine* 70: 523-530
- KOHLSTAEDT LA, WANG J, FRIEDMAN JM, RICE PA, STEITZ TA. Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science* 1992; 256(5065): 1783-90.
- KORBER B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000 Jun 9; 288(5472): 1789-96.
- LANCELLOTTI, Júlio. *AIDS e Infância. Boa Saúde*, 2006. Disponível em: <<http://boasaude.uol.com.br/lib/showdoc.cfm?libdocid=3792&returncatid=763>>. Acesso em: 12 de agosto de 2011
- LEVY, Jay A. *HIV e a Patogenia da Aids* / Jay A. Levy; tradução [de] Beth Honorato. – São Paulo: Unifesp, 2010.
- LIMA, Ana Lúcia Munhoz et al. *Perguntas e Respostas HIV/AIDS*. São Paulo, Editora Atheneu, 1996.
- LINHARES, Sérgio. *Biologia Volume Único*. São Paulo, Editora Ática, 1993.
- LIU JY, Kjekken R, Mathiesen L, Barouch DH (2008) Recruitment of antigen-presenting cells to the site of inoculation and augmentation of human immunodeficiency virus type 1 DNA vaccine immunogenicity by in vivo Electroporation. *Journal of Virology* 82: 5643-5649
- MARTINS, Anderson B M. *Biopsiquiatria e Bioidentidade, Política da Subjetividade Contemporânea*. Dissertação (Mestrado em Ciências, na área de Saúde Pública). ENSP, FIOCRUZ, 2005.
- MELO, Xavier de. *Descoberta pode facilitar vacina contra a Aids*. Coluna Medicina. *globo.com*. 2009. Disponível em: <<http://colunas.imirante.com/platb/xavierdemelo/2009/03/24/descoberta-pode-facilitar-vacina-contr-a-aids/>>. Acesso em: 10 de setembro de 2011.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de DST, AIDS e Doenças Virais. Rede Nacional de Laboratório de Genotipagem. 2009. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/rede-nacional-de-laboratorios-de-genotipagem>>. Acesso em: 4 de março de 2011.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de DST, AIDS e Doenças Virais. Profissionais de Saúde. Testagem para HIV, 2009a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/testagem-para-hiv>>. Acesso em: 4 de março de 2011.
- MOLINARO, Etelcia M. *Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 4/Organização de Etelcia Moraes Molinaro, Luzia Fátima Gonçalves Caputo e Maria Regina Reis Amendoeira*. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2009.
- MONTAGNIER, Luc. *Vírus e Homens: AIDS: seus mecanismos e tratamentos*. Rio de Janeiro, Jorge Zahar Ed., 1995.

MORGADO MG, GUIMARÃES ML, B GALVÃO-CASTRO. HIV polymorphism: a challenge for vaccine development – A Review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2002;97:143-50.

MORGADO MG, GUIMARÃES ML, NEVES JR I, COSTA CI, SANTOS VGV, LINHARES-DE-CARVALHO MI, GALVÃO-CASTRO B, BONGERTZ V. Polymorphism of the predictive antigenic sites on the V3 loop of Brazil HIV-1 subtype strains. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1996;91:339- 42.

MORGADO MG, SABINO EC, SHPAER EG, BONGERTZ V, BRIGIDO L, GUIMARÃES MDC, CASTILHO EA, GALVÃO-CASTRO B, MULLINS JI, HENDRY RM, MAYER A. V3 region polymorphisms in HIV-1 from Brazil: Prevalence of subtype B strains divergent from the North American/European prototype and detection of subtype F. Aids Res Hum Retroviruses 1994;10:569-75.

NICOLLE, Charles. Destin des maladies infectieuses.Paris, 1932.

OLIVEIRA, Ricardo. Qual a origem da epidemia de HIV/AIDS? Trabalho Nota 10, 2007. Disponível em: < <http://www.trabalhonota10.com.br/biologia/doencas/aids.html>>. Acesso em: 19 de setembro de 2011.

OPINIAO DO MAU, Uma janela para o passado – o surgimento. Disponível em:<<http://www.opiniaodomaui.com/2010/12/uma-janela-para-o-passado-o-surgimento.html>>. Acesso em: 20 de junho de 2011.

PARKER, R. & GALVÃO, J. (org.), 1996. Quebrando o Silêncio-Mulheres e AIDS no Brasil. Rio de Janeiro: Relume Dumará/Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

PEETERS M, Courgnaud V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, et al. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. Emerg Infect Dis.2002 May;8(5): 451-7.

PINTO, A. R., 2003, Florianópolis, SC. Virus Reviews and Research, 2003. v. 08. p. 50-50.

PRICE DA, Goulder PJR, Klenerman P, Sewell AK, Easterbrook PJ, Troop M, Bangham CRM, Phillips RE (1997) Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94: 1890-1895

PRUSINER SB. Discovering the cause of AIDS. Science 2002; 298:1726-7.

RACHID, Márcia & Schechter, Mauro. Manual de HIV/AIDS. 30 edição, Revinter, 1998.

REYNOLDS MR, Weiler AM, Weisgrau KL, Piaskowski SM, Furlott JR, Weinfurter JT, Kaizu M, Soma T, Leon EJ, MacNair C, Leaman DP, Zwick MB, Gostick E, Musani SK, Price DA, Friedrich TC, Rakasz EG, Wilson NA, McDermott AB, Boyle R, Allison DB, Burton DR, Koff WC, Watkins DI (2008) Macaques vaccinated with live-attenuated SIV control replication of heterologous virus. Journal of Experimental Medicine 205: 2537-2550

RIBEIRO, Susan Pereira. Análise da imunogenicidade de uma vacina de DNA codificando epitopos CD4 promíscuos e conservados do HIV-1 em camundongos BALB/c e transgênicos para moléculas de HLA classe II. São Paulo, 2010.

RISCO BIOLÓGICO. 2011. Medicamentos antirretrovirais. Disponível em: <http://www.riscobiologico.org/pagina_basica.asp?id_pagina=62>. Acesso em: 18 de setembro de 2011.

ROBERTSON DL, ANDERSON JP, BRADAC JA, CARRJK, FOLEY B, FUNKHOUSER RK, GAO F, HAHN BH, KALISH ML, KUIKEN C, LEARN GH, LEITNER T, MCCUTCHAN F, OSMANOV S, PEETERS M, PIENIAZEK D, SALMINEN M, SHARP PM, WLINSKY S, KORBER B. HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 2000; 288:55-6.

RUBBERT, Andrea, BEHRENS, Georg, OSTROWSKI, Mario. Patogênese da Infecção pelo VIH-1. HIV-Medicine. Ed. Portuguesa, 2006. Disponível em: <http://hivmedicine.aidsportugal.com/html/03_Pathophys.html>. Acesso em: 27 de junho de 2011.

SABINO E, SHPAER E, MORGADO MG, KOBER BT, DIAZ RS, BONGERTZ V, CAVALCANTE S, GALVÃO-CASTRO B, MULLINS JL, MAYER EA. Identification of an HIV-1 proviral genome recombinant between subtype B and F in PBMCs obtained from an individual in Brazil. *Journal of Virology* 1994;68:6340-6.

SAKSENA NK, Rodes B, Wang B, Soriano V. Elite HIV controllers: myth or reality? *AIDS Rev* 2007 Oct-Dec;9(4):195-207

SALEMI M, Strimmer K, Hall WW, Duffy M, Delaporte E, Mboup S, et al. Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB J*. 2001 Feb;15(2):276-8.

SALVES, R. 2010. Infecção pelo HIV. Disponível em: <<http://www.salves.com.br/virtua/aidsifechiv.htm>>. Acesso em: 16 de outubro de 2011.

SANABANI S, NETO WK, KALMAR EM, DIAZ RS, JANINI LM, SABINO EC. Analysis of the near full length genomes of HIV-1 subtypes B, F and BF recombinant from a cohort of 14 patients in Sao Paulo, Brazil. *Infect Genet Evol* 2006; Mar 4 (suplemento).

SCHACKER TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L (1998) Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Annals of Internal Medicine* 128: 613-+

SCHRAGER L, D'SOUZA P. Cellular and anatomical reservoirs of Hiv-1 in patients receiving potent antiretroviral combination therapy. *JAMA* 1998;80: 67-71.

SCHÜPBACH J. Human Immunodeficiency Viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Microbiology*. 8th ed. V2. New York: Pergamon, 2003, p. 1235-81.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE TOCANTINS. 2010. Coinfecções em pacientes com HIV/AIDS é tema de capacitação no Tocantins. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Zf_OQE_x3fMJ:www.sbinfecto.org.br/default.asp%3Fsite_Acao%3D%26paginaId%3D134%26mNoti_Acao%3DmostraNoticia%26noticiaId%3D16531+principais+coinfecções+com+o+HIV&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=safari>. Acesso em: 22 de abril de 2011.

SHAFFER RW, KANTOR R, GONZALES MJ. The genetic Basis pf HIV-1 resistance to reverse transcriptase reversa e protease inhibitors. *Aids Rev* 2000; 2:211-28.

SHARP PM, Bailes E, Robertson DL, Gao F, Hahn BH. Origins and evolution of AIDS viruses. *Biol Bull.* 1999 Jun;196(3):338-42.

SHILTS, Randy. *And the Band Played On: Politics, People, and the Aids Epidemic.* Penguin, 1987.

SHILTS, Randy. *O prazer com risco de vida.* Record. Rio de Janeiro, 1987.

SIEMENS. Versant. Bula da Metodologia HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA), 2009.

SIMON, Daniel, BÉRIA, Jorge U., TIETZMANN, Daniela C., CARLI, Rafaela de, STEIN, Aírton T., LUNGE, Vagner R. Prevalência de subtipos do HIV-1 em amostra de pacientes de um centro urbano no sul do Brasil. *Revista Saúde Pública.* 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n6/1916.pdf>>. Acesso em: 13 de março de 2011.

SMITH JA, DANIEL R. *ACS Chem Biol.* 2006 May 23;1(4):217-26.

SNYDER, Bill. Secrets of a deadly virus: seven potential ways to stop HIV - Steps in the life cycle of HIV offer clues to stopping its spread. LENS, Vanderbilt Medical Center, 2004. Disponível em: <<http://www.mc.vanderbilt.edu/lens/article/?id=202>>. Acesso em: 19 de setembro de 2011.

SOARES MA, De Oliveira T, Brindeiro RM, et al. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS* 2003; 17: 11-21.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. Espaço Saúde. Números da AIDS no Brasil e no Mundo. Disponível em: <<http://www.einstein.br/espaco-saude/proteja-se/Paginas/numeros-da-aids-no-brasil-e-no-mundo.aspx>>. Acesso em: 25 de maio de 2011.

SODELLI, Marcelo. *Escola e AIDS : Um olhar para o sentido do trabalho do professor na prevenção à AIDS.* Tese de Mestrado PUC/SP, 1999.

STARCICH BR, HAHN BH, SHAW GM, MCNEELY PD, MODROW S, WOLF H et al. Identification and characterization of conserved and variable regions in the envelope gene of HTLV-III/LAV, the retrovirus of AIDS. *Cell* 1986;45(5):637-48.

TANURI A, CARIDE E, DANTAS MC, MORGADO M, MELLO DLC, BORGES S, TAVARE M, FERREIRA SB, SANTORO-LOPES G, MERTINS CRF, ESTEVES ALC, DIAZ, RS, ANDREO SMS, FERREIRA LAP, RODRIGUES R, REUTER T, CAVALCANTI MAS, OLIVEIRA SM, BARBOSA HB, TEIXEIRA PR, CHEQUER PN. Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretroviral resistance in Brazilian patients failing HAART. *J Clin Virol* 2002; 25:39-46.

TANURI A, SWANSON P, DEVARE S, BERRO O, SAVEDRA A, COSTA LJ, TELLES JG, BRINDEIRO R, SCHABLE C, PIENIAZEK D, RAYFIELD M. HIV-1 subtypes among blood donors from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999a; 20:60-6.

TANURI A, VICENTE AC, OTSUKI K, RAMOS CA, FERREIRA OC JR., SCHECHTER M, JANINI LM, PIENIAZEK D, RAYFIELD MA. Genetic variation and susceptibilities to protease inhibitors among subtypes B and F isolates in Brazil. *Antimicrob Agentes Chemother* 1999b; 43:253-8.

TAVEIRA, N. Epidemiologia molecular da infecção pelo HIV em Portugal. [citado 2002 Mar 30]. Disponível em: URL: <http://www.aidscongress.net/congresso/comunntaveira.html>)

TAYLOR BS, HAMMER SM (2008) The challenge of HIV-1 subtype diversity (vol 358, pg 1590, 2008). *New England Journal of Medicine* 359: 1965-1966

TEBIT DM, Nankya I, Arts EJ, Gao Y. HIV diversity, recombination and disease progression: how does fitness "fit" into the puzzle? *AIDS Rev.*2007 Apr-Jun;9(2):75-87.

TEIXIRA, Paulo Roberto. Técnicas para Coleta de Sangue. Ministério da Saúde, Brasília, 1997.

THOMAS LEITNER, BETTE KORBER, MARCUS DANIELS, CHARLES CALEF, BRIAN FOLEY. HIV-1 and Circulating Recombinant Form (CRF) Reference Sequences, 2005. In *HIV Sequence Compendium 2005*, pp41- 48, 2005.

THOMSON MM, Perez-Alvarez L, Najera R (2002) Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infectious Diseases* 2: 461-471

UNAIDS. 2009. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/Aids. Disponível em: <<http://www.unaids.org>>. Acesso em: 10 de maio de 2011.

WAIN-HOBSON S. Human immunodeficiency virus type 1 quasispecies in vivo and ex vivo. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176:181-93.

WEBER B (2006) Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 6: 399-411

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Programmes and projects HIV/AIDS. Global Summary of the HIV/AIDS Epidemic. 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/data/en/index.html>>. Acesso em: 22 de março de 2011.

WYAND MS, Manson K, Montefiori DC, Lifson JD, Johnson RP, Desrosiers RC (1999) Protection by live, attenuated simian immunodeficiency virus against heterologous challenge. *Journal of Virology* 73: 8356-8363

YUSIM K, Peeters M, Pybus OG, Bhattacharya T, Delaporte E, Mulanga C, et al. Using human immunodeficiency virus type 1 sequences to infer historical features of the acquired immune deficiency syndrome epidemic and human immunodeficiency virus evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*2001 Jun 29;356(1410):855-66.

ZHENG YH, Lovsin N, Peterlin BM. Newly identified host factors modulate HIV replication. *Immunol Lett* 2005 Mar 15;97(2):225-34.