

O PAPEL DO SISTEMA IMUNE E DOS AGENTES FARMACOLÓGICOS NA INTRANSMISSIBILIDADE DO HIV

Gabriela Souza Teixeira¹;

UFJF, Governador Valadares, MG.

<https://lattes.cnpq.br/9074306212435271>

Lucas Franquini Pagung²;

UFJF, Governador Valadares, MG.

<https://lattes.cnpq.br/3658318900480719>

Otávio Diniz de Araujo Furtado³;

UFJF, Governador Valadares, MG.

<http://lattes.cnpq.br/3237241425438464>

Milena Vieira Braga⁴.

UFJF, Governador Valadares, MG.

<https://lattes.cnpq.br/7262311606521712>

RESUMO: O entendimento acerca do funcionamento do sistema imune, sua depressão pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o mecanismo de funcionamento do coquetel farmacológico dos antirretrovirais é crucial para a compreensão da não transmissibilidade da doença para pacientes soronegativos, por ato sexual, com soropositivos (MARIANA et al, 2021; ELIELZA et al, 2018). O presente trabalho estudou como essa relação é estabelecida. O nome do vírus se dá pela imunodeficiência que ele provoca na resposta imunológica do paciente quando é internalizado pelos linfócitos por meio da interação da molécula viral gp120 com o antígeno CD4 (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015). Os alvos farmacêuticos da Terapia antirretroviral (TARV) são 3 enzimas: transcriptase reversa, integrase e protease. Elas fazem parte do processo de replicação viral à medida em que o vírus invade linfócitos T auxiliares, macrófagos e células dendríticas. (MARAFON et al, 2021). Atualmente, de acordo com o Ministério da Saúde (2018) a estratégia mais recomendada para tratamento dos pacientes são dois inibidores da transcriptase reversa, lamivudina (3TC) mais tenofovir (TDF), associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir (DTG). Contudo. Há outras opções de antirretrovirais e elas devem ser consideradas no tratamento individualizado e integral do paciente. Destarte, é válido salientar que a intransmissibilidade é totalmente dependente da adesão à terapia antirretroviral. Portanto, o apoio multiprofissional é crucial para a linearidade do tratamento desses pacientes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

PALAVRAS-CHAVE: HIV. Transmissão. Tratamento.

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM AND PHARMACOLOGICAL AGENTS IN HIV INTRANSMISSIBILITY

ABSTRACT: Understanding the functioning of the immune system, its depression by the human immunodeficiency virus (HIV) and the functioning mechanism of the pharmacological cocktail of antiretrovirals is crucial to understanding the non-transmissibility of the disease for seronegative patients, through sexual intercourse, with seropositives (MARIANA et al, 2021; ELIELZA et al, 2018). The present work studied how this relationship is established. The name of the virus is due to the immunodeficiency it causes in the patient's immune response when it is internalized by lymphocytes through the interaction of the viral molecule gp120 with the CD4 antigen (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015). The pharmaceutical targets of antiretroviral therapy (ART) are 3 enzymes: reverse transcriptase, integrase and protease. They are part of the viral replication process as the virus invades helper T lymphocytes, macrophages and dendritic cells. (MARAFON et al, 2021). Currently, according to the Ministry of Health (2018), the most recommended strategy for treating patients is two reverse transcriptase inhibitors, lamivudine (3TC) plus tenofovir (TDF), associated with the integrase inhibitor (INI) – dolutegravir (DTG). However. There are other antiretroviral options and they should be considered in the individualized and comprehensive treatment of the patient. Therefore, it is worth highlighting that non-transmissibility is completely dependent on adherence to antiretroviral therapy. Therefore, multidisciplinary support is crucial for the linear treatment of these patients. (MINISTRY OF HEALTH, 2018).

KEY-WORDS: HIV. Transmission. Treatment.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA). Existem dois tipos, o HIV-1 e o HIV-2. A alteração tanto quantitativa quanto qualitativa dos linfócitos T CD4+ é a principal característica da reação imunológica dos indivíduos, resultando na imunodeficiência crônica. Progressivamente, o organismo diminui a capacidade de produzir resposta imune eficaz, o que favorece infecções oportunistas (LORETO et al. 2023).

No Brasil, a infecção por HIV é um problema de saúde pública. A não adesão à terapia antirretroviral (TARV) contribui para este cenário, relacionando-se ao aumento da transmissibilidade da doença e número de casos. Fatores como maior tempo de diagnóstico da doença e orientação sexual homoafetiva estão associados (MARIANA et al, 2021; ELIELZA et al, 2018)

Dessa forma, é imprescindível o acompanhamento da adesão à TARV em pessoas que convivem com o vírus, sendo um processo contínuo envolvendo o indivíduo, sua família e os profissionais de saúde. É importante a busca ativa de casos de parceiros sexuais e de portadores que abandonaram o tratamento (ELIELZA et al, 2018; ROSA et al, 2006).

O presente estudo objetiva descrever os mecanismos imunológicos que são responsáveis pela não transmissibilidade do vírus, em pacientes soropositivos, em TARV.

REFERENCIAL TEÓRICO

HIV e Sistema imune

O sistema imune tem por sua natureza a função de defender o organismo contra invasores infecciosos, como também combater substâncias não infecciosas estranhas e/ou produtos de células danificadas, os quais também podem recrutar e acionar uma resposta imune. Dessa forma, esse sistema age como primeira linha no combate a infecções e danos teciduais, entretanto quando ocorre defeitos no mecanismo de defesa humano, seja congênito ou adquirido, identifica-se as imunodeficiências, sendo o HIV capaz de driblar o sistema imune e se sustentar no organismo, levando a síndrome da imunodeficiência adquirida na hipótese de não tratamento. (ABBAS, LICHTIMAN, ANDREW H. PILLAI, 2019)

O HIV é um vírus de RNA da família dos retrovírus, o qual apresenta tropismo específico para o antígeno de superfície CD4 típico dos linfócitos T auxiliares. Dessa forma, ao infectar o organismo e sendo um parasita intracelular obrigatório, o vírus é internalizado pelos linfócitos por meio da interação da molécula viral gp120 com o antígeno CD4, sendo necessário a presença de outros receptores, como CXCR4 e o CCR5. (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015)

Após sua entrada inicia-se o ciclo de replicação viral, o qual por meio da enzima transcriptase reversa converte-se o RNA viral em DNA, este por sua vez é incorporado ao DNA celular por meio da enzima viral integrase, podendo, portanto, sinalizar para o maquinário celular reproduzir novos RNA's, envelopes virais e proteínas para a montagem de novos vírus no organismo. Vale ressaltar ainda a enzima viral protease, a qual cliva proteínas e permite a montagem viral perfeita para sua disseminação. Essas três enzimas são alvos farmacêuticos discutidos adiante. (MARAFON et al, 2021)

Apesar de rotineiramente mencionar a invasão do HIV em linfócitos T auxiliares, esse vírus pode penetrar em outras células que possuem o marcador CD4, como células dendríticas e macrófagos, debilitando de forma acentuada o sistema imune ao diminuir a quantidade e alterar o funcionamento dessas células no organismo, possibilitando que agentes outrora não infecciosos causem doenças, o que denomina-se infecções oportunistas. (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015)

Levando-se em consideração o funcionamento do sistema imune e sua divisão em inato e adquirido, pode-se perceber que após penetrar pela barreira epitelial, o HIV é identificado e combatido por células NK, natural killers, as quais eliminam as células infectadas pelo vírus, sendo ativadas pelo não reconhecimento do MHC de classe 1 (molécula presente em todas as células do corpo e responsável pela ativação de linfócitos citotóxicos e pelo desligamento de células NK). Na tentativa de driblar o sistema imune, muitos vírus atuam inibindo a síntese e externalização do MHC de classe 1, de forma a impossibilitar o reconhecimento desse complexo pelos linfócitos citotóxicos, entretanto permitem que essas células infectadas sejam reconhecidas por células NK. (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015; ABBAS, LICHTIMAN, ANDREW H. PILLAI, 2019)

Além disso, o sistema imune inato atua por meio da síntese de interferon do tipo 1 (IFN 1), o qual é produzido e secretado pelas próprias infectadas, sendo sinalizado devido o reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos pelos receptores endossômicos do tipo Toll ou pelos receptores citoplasmáticos do tipo RIG. Esses, por sua vez, atuam sinalizando para a produção de IFN do tipo 1, o qual atua permitindo que outras células entrem em estado antiviral, impossibilitando a infecção dessas células nesse estado. Os mecanismos associados a imunidade inata conseguem controlar temporariamente a disseminação do vírus, porém não é suficiente para combatê-lo e, portanto, o vírus consegue continuar se multiplicando. (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015; ABBAS, LICHTIMAN, ANDREW H. PILLAI, 2019)

Devido ao tropismo por linfócito CD4 e sua alta capacidade de mutação, a infecção pelo HIV, compromete toda a ativação do sistema imune, uma vez que, classicamente, a ativação de linfócitos T citotóxicos, responsáveis pela morte de células infectadas e danificadas, assim como a ativação de linfócitos B, produtores de anticorpos que neutralizam partículas e microrganismos bem como promovem opsonização e sinalização de antígenos para os fagócitos, é perpetuada pela interação dessas células com o linfócito T auxiliar. Na incapacidade do linfócito T CD4 infectado pelo HIV de ativar linfócitos citotóxicos e linfócitos B aborta todo o mecanismo de defesa do sistema imune contra esse e outros patógenos. Embora após 8 a 12 semanas da infecção, alguns linfócitos B ativados conseguem produzir e secretar anticorpos, mesmo diante da alta taxa de mutação e das dificuldades para sua ativação impostas pelo vírus, não é suficiente para o combate do vírus que entra em período de latência. (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015; (ABBAS, LICHTIMAN, ANDREW H. PILLAI, 2019)

Outrossim, no processo natural de defesa do sistema imune, quando uma célula apresentadora de antígeno (células dendríticas, macrófagos e células B) apresentam antígenos para o linfócito T CD4 infectado pelo HIV, esse não responde corretamente por não ativar linfócito T citotóxico e linfócito B, porém, ao sofrer expansão clonal, permite um maior reservatório de vírus e, por fim, sua morte, resultando numa destruição rápida de linfócitos T CD4. Esse fenômeno foi percebido por um estudo realizado por Cossarizza et al. (2012), no qual pacientes com menor ativação do sistema imune, menor ativação de linfócitos T CD4

e CD8, permaneceram mais tempo em fase assintomática sem o tratamento antirretroviral, devido queda gradual dessas células. (GERALDELLI; CASTOLDI, 2015)

Por fim, para sua manutenção e perpetuação, além de infectar e destruir ou inativar células imunocompetentes, o HIV promove muitos mecanismos de evasão ao sistema imune, como alteração de seus antígenos por meio de seriadas mutações e erros durante a transcrição reversa de seu RNA, a não só inibição da atividade do sistema de complemento como sua participação como facilitador para a infecção do HIV em células CD4+ e não CD4. Isso porque ao se associar com moléculas do complemento que sinalizam para a opsonização do vírus, uma gama de células com receptores para o complexo C3-HIV conseguem internalizar a partícula e, conseqüentemente, promover uma maior transmissibilidade intercelular do HIV. Ademais, durante seu amadurecimento, o HIV consegue internalizar e reproduzir proteínas controladoras do complemento como, DAF e p18, permitindo driblar a lise imposta pelo sistema. ((ABBAS, LICHTIMAN, ANDREW H. PILLAI, 2019).

Ação os Fármacos antirretrovirais

Os medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980, sendo a Zidovudina (AZT) a primeira droga licenciada, com objetivo de minimizar a multiplicação do vírus no organismo. Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a Terapia antirretroviral (TARV) tríplice - correspondendo às classes: inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo - nucleotídeo (ITRN); inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN); inibidores de protease (IP); inibidores da fusão e inibidores de integrase - para todos que tinham o diagnóstico.

A partir de 2014, o Ministério da Saúde passou a distribuir a dose tripla: Tenofovir (300mg), Lamivudina (300mg) e Efavirenz (600mg), em detrimento dos Estavudina (D4T) e Indinavir (IDV) que têm mais efeitos tóxicos e colaterais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Atualmente, de acordo com o Ministério da Saúde (2018), recomenda-se estimular o início imediato da Terapia Antirretroviral (TARV) para todas as pessoas vivendo com HIV/ Aids (PVHA), independentemente da contagem de Linfócitos CD4+, a fim de reduzir a transmissibilidade do HIV.

A TARV é formada por algumas classes de medicamentos que funcionam de maneira diferente impedindo a multiplicação e transmissão do vírus. São eles: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - Abacavir (ABC), Didanosina (ddl), Lamivudina (3TC), Tenofovir (TDF), Zidovudina (AZT); Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), Etravirina (ETR); Inibidores de Protease - Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), Tipranavir (TPV); Inibidores de fusão - Enfuvirtida (T20); Inibidores da Integrase - Dolutegravir (DTG), Raltegravir (RAL); Inibidores de Entrada - Maraviroc (MRV).

Hodiernamente, o esquema inicial preferencial para o início do tratamento é a associação de dois Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN/ITRNt) - lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF), associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir (DTG), com doses de 300 mg, 300mg e 50mg, respectivamente, uma vez ao dia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A eficácia do tratamento depende necessariamente da adesão à TARV por toda a vida, por isso é importante que o tratamento seja personalizado e tenha avaliação constante dos pacientes no que tange aos efeitos colaterais, progressão da doença, infecções associadas, adaptações ao medicamento e conhecimento dos pacientes acerca da importância da continuidade da terapia. Por meio dessas medidas, é possível atingir o objetivo da TARV, que é alcançar e manter os níveis de carga viral indetectáveis - inferior a 40 cópias por ml de sangue, por no mínimo 6 meses.. Desse modo, diminui-se consideravelmente as chances de transmissão do vírus por via sexual. (CARVALHO, P.P., et. al., 2019).

Algumas alternativas em relação ao esquema inicial devem ser consideradas em caso de resistência a algum medicamento, coinfeções ou efeitos adversos. A associação Tenofovir mais lamivudina (TDF/3TC) é recomendado em casos de coinfeção com Hepatite B. Já pacientes que tenham contra indicação desse esquema (como diabéticos, hipertensos, idosos, pessoas com baixo peso corporal, doença pelo HIV avançada, insuficiência renal pré-existente ou em uso de algum medicamento nefrotóxico), podem optar pelo esquema Abacavir mais Lamivudina (ABC/3TC). Outro esquema alternativo é a associação de Zidovudina mais Lamivudina (AZT/3TC), porém é contraindicado em pacientes com anemia e/ou neutropenia. Por fim, o Dolutegravir (DTG), é uma alternativa que tem efeito de alta potência, contudo é contraindicado em mulheres que querem engravidar ou que estejam grávida, pelo risco teratogênico. Também é contraindicado em pacientes que vivem com HIV e que usam fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina, carbamazepina, dofetilida e pilsicainida.

Conduta e acompanhamento

A possibilidade da terapia antirretroviral trouxe muitas conquistas para a humanidade, em especial para a área da saúde, aumentando a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes que vivem com o HIV. Sendo assim, vale ressaltar, que a história natural da doença passa pela infecção aguda, fase de latência e sintomática e, por fim, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Durante a infecção aguda que é o período de dias após a infecção até o aparecimento dos primeiros anticorpos, sendo característico a alta viremia plasmática e o aparecimento de alguns sintomas, como febre, sudorese, linfadenomegalias, náuseas, vômitos e diarreia, conhecidos como síndrome retroviral aguda autolimitada. Na fase de latência, os níveis de linfócitos T CD4+ ficam acima de 350 células/mm³, permitindo que o organismo consiga se defender e sendo mais frequente infecções que acometem também pessoas imunocompetentes, como infecções respiratórias e tuberculose. Quando

os níveis de LT CD4+ ficam entre 200-350 células/mm³ tornam-se mais frequentes sintomas constitucionais, infecções bacterianas e lesões orais. Por fim, na fase de SIDA, ocorre o aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias, com os níveis de LT CD4+ abaixo de 200 células/mm³. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Levando em consideração o quadro supracitado e objetivando impedir que a infecção pelo HIV evolua para SIDA, o tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) é preconizado. Para isso, ao positivar em dois testes de laboratórios diferentes, o paciente deve passar por uma consulta detalhada sobre a história médica atual e passada, familiar, psicossocial e reprodutiva do paciente, assim como análise do perfil laboratorial da infecção, como carga viral e níveis de LT CD4+ e abordagem e conscientização sobre riscos, tanto sexuais como sociais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Na primeira abordagem uma anamnese e exame físico completos são necessários para conhecer e permitir avaliar qual a situação e o perfil da infecção, como também exames laboratoriais devem ser solicitados, sendo eles: hemograma, contagem de carga viral e contagem LT CD4+, função renal e hepática, exame parasitológico de fezes, lipidograma, glicemia de jejum, prova tuberculínica, testes para sífilis, hepatites B e C, toxoplasmose, HTLV 1 e 2. Deve solicitar também exame de imagem, como uma radiografia de tórax. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Após a primeira avaliação e o início da TARV, o acompanhamento é ajustado de acordo com as condições clínicas do paciente, sendo necessário no início da TARV um seguimento mais controlado, com retorno entre 7 a 15 dias e, posteriormente retorno mensal até estabilização do quadro, no qual pode-se estender os prazos chegando a intervalos de 6 meses. Assim é imprescindível que os exames de seguimento sejam cumpridos nas datas especificadas, sendo eles detalhados na tabela 1. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Tabela 1: Frequência de realização de exames complementares no seguimento clínico

Hemograma completo	Sim	6-12 meses	Repetir em 2-8 semanas se início ou troca de TARV com AZT Intervalo de 3-6 meses se em uso de AZT ou outras drogas mielotóxicas
Creatinina sérica e Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) ^(a)	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses se em uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, TFGe <60mL/min ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão)
Exame básico de urina	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses se em uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, TFGe <60mL/min, proteinúria ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão)
AST, ALT, FA, BT e frações	Sim	3-12 meses	Intervalos mais frequentes em caso de uso de drogas hepatotóxicas, doença hepática ou coinfeções com HCV ou HBV
CT, LDL, HDL e TGL	Sim	Anual	Intervalo de 6 meses em caso de alteração na última análise
Glicemia de jejum	Sim	Anual	Considerar teste de tolerância à glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125mg/dL
PT ^(c)	Sim	Anual, se exame inicial <5mm	Iniciar tratamento para infecção latente quando PT ≥5mm e excluída TB ativa ^(c)
Teste imunológico para sífilis ^(d)	Sim	Semestral/ conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição
Anti-HCV	Sim	Anual/ conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição Solicitar carga viral de HCV se anti-HCV positivo ou em caso de suspeita de infecção aguda
Triagem HBV (HBsAg e anti-HBc total)	Sim	Anual/ conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem em caso de risco ou exposição Vacinar pacientes não imunizados Pacientes imunizados (anti-HBs positivos) não necessitam nova triagem para HBV
Rastreamento das alterações ósseas (ver Capítulo 23)	Sim	2-3 anos	Mulheres após 40 anos (pré-menopausa) Homens após 40 anos
Investigação de TB	Sim	Em todas as consultas	Fazer rastreamento clínico, com busca ativa de sinais e sintomas sugestivos de TB – tosse há mais de três semanas, sudorese noturna, febre, perda de peso (ver Capítulo 24)
Avaliação cardiovascular (escala de risco de Framingham)	Sim	Anual	Frequências maiores conforme risco inicial e TARV em uso (ver item 7.8)
Rastreamento de neoplasias			Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica (ver item 7.9)
Imunizações			Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica (ver item 7.10)

Fonte: Ministério da Saúde, 2018

METODOLOGIA

O desenho de estudo foi baseado em uma revisão de literatura, que possui a finalidade de reunir e sistematizar resultados de pesquisas acerca de um tema ou questão, aprofundando sobre o conhecimento do tema investigado (Souza et al., 2010).

Quanto à abordagem, é um estudo qualitativo, de natureza básica. Com os objetivos descritiva e explicativa. Quanto aos procedimentos, é uma pesquisa bibliográfica e documental.

Os dados bibliográficos levantados tiveram como finalidade reunir informações acerca da interação entre agentes farmacológicos e o sistema imune de pacientes soropositivos. A busca bibliográfica foi realizada em agosto de 2023, com o estabelecimento dos seguintes critérios de inclusão: artigos dos últimos 5 anos, em português, inglês ou espanhol e que dissertem sobre o tema proposto por este trabalho. Já os critérios de exclusão foram traçados evitando estudos que não cumpriam com o tema e objetivo central, livros, teses e dissertações. Ademais, para a coleta de dados, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo e BVS. Os descritores utilizados foram: Soropositividade para HIV; Carga viral; Antirretrovirais; Infectologia e Período de transmissibilidade. A análise desses artigos foi realizada de forma crítica, procurando explicações para os resultados conflitantes nos trabalhos referidos. Ademais, procurou-se interpretar os sentidos das ideias centrais dos artigos.

CONCLUSÃO

Dessa forma, percebe-se a importância do sistema imune, sendo o vírus HIV capaz de driblar o sistema imune e se sustentar no organismo, levando a síndrome da imunodeficiência adquirida em último estágio. O HIV consegue internalizar e reproduzir proteínas controladoras do complemento como, DAF e p18, permitindo driblar a lise imposta pelo sistema. Por isso, o tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) é preconizado e indispensável, assim como seu manejo correto e a adesão plena do paciente ao tratamento, o que melhora indubitavelmente seu prognóstico e expectativa de vida.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

CARVALHO, Patrícia Paiva et al. **Fatores associados à adesão à Terapia Antirretroviral em adultos: revisão integrativa de literatura**. Ciênc. saúde colet. , Uberaba - MG, p. 2543-2555, jul. 2019. DOI <https://doi.org/10.1590/1413-81232018247.22312017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/hwgHkxJgkv5TpcVPVTtsLxs/?lang=pt>. Acesso em: 30 jul. 2023.

ELIELZA GUERREIRO MENEZES; SIMONE; MELO, Santos; *et al.* **Fatores associados à não adesão dos antirretrovirais em portadores de HIV/AIDS.** v. 31, n. 3, p. 299–304, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ape/a/y7VFMfdmBYdFVgQFYrSK3Zs/?lang=pt>>. Acesso em: 21 jul. 2023.

GERALDELLI, D. e CASTOLDI, L. **A Resposta Imunológica à Infecção pelo Vírus HIV: Principais Alterações Imunopatológicas.** Scientific Electronic Archives Issue ID: Sci. Elec. Arch. 8:1. 2015. Disponível em: <http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=121>.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO (São Paulo). **Carga viral indetectável torna infecção por HIV intransmissível.** Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP, São Paulo - SP, p. 1-1, 2018. Disponível em: [http://saude.sp.gov.br/centro-de-referencia-e-treinamento-dstaidsp/homepage/destaques/carga-viral-indetectavel-torna-infeccao-por-hiv-intransmissivel#:~:text=Infec%C3%A7%C3%B5es%20sexualmente%20transmiss%C3%ADveis%20\(IST\)%20e,c%C3%B3pias%20por%20ml%20de%20sangue](http://saude.sp.gov.br/centro-de-referencia-e-treinamento-dstaidsp/homepage/destaques/carga-viral-indetectavel-torna-infeccao-por-hiv-intransmissivel#:~:text=Infec%C3%A7%C3%B5es%20sexualmente%20transmiss%C3%ADveis%20(IST)%20e,c%C3%B3pias%20por%20ml%20de%20sangue). Acesso em: 30 jul. 2023.

LORETO, Sónia ; AZEVEDO-PEREIRA, José M. **A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce.** Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 1, n. 2, p. 5–17, 2023. Disponível em: <<https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/18>>. Acesso em: 21 jul. 2023.

MARAFON, F., REICHERT, C. O., SPADA, C., and BAGATINI, M. D. **Sistema purinérgico e o HIV.** In: CARDOSO, A. M., MANFREDI, L. H., and MACIEL, S. F. V. O., eds. Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas [online]. Chapecó: Editora UFFS, 2021, pp. 306-320. ISBN: 978-65-86545-47-0. <https://doi.org/10.7476/9786586545494.0017>.

MARIANA; VIEIRA, Roberta; MARTINS, Paula; *et al.* **Perfil epidemiológico da AIDS e infecção por HIV no Brasil: Revisão bibliográfica / Epidemiological profile of AIDS and HIV infection in Brazil: Bibliographical review.** v. 4, n. 1, p. 786–790, 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22883>>. Acesso em: 21 jul. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília - DF). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos.** Secretaria de Vigilância em Saúde e Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, Brasília- DF, n. 1°, p. 1-416, jun. 2018. ISBN 978-85-334-2640-5. Disponível em: <http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2019/08/2018-PCDT-MANEJO-DA-INFECCAO-PELO-HIV-EM-ADULTOS.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2023.

ROSA, Maria; VENÍCIOS, Marcos ; MORALEZ, Rosely. **Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS.** v. 40, n. 4, p. 576–581, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/FgVpXYkGskQJMYCFZqLVfxm/>>. Acesso em: 21 jul. 2023.

Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** Einstein. 8(1), 102-106.