

# INDIVÍDUOS NÃO PROGRESSOS A LONGO PRAZO E OS CONTROLADORES DE ELITE PARA HIV

## LONG-TERM PROGRESS INDIVIDUALS AND ELITE HIV CONTROLLERS

BIANCA MAFRA DIAS<sup>1</sup>, HIGOR DE OLIVEIRA SANTOS MATOS<sup>1</sup>, ILDAM FURTADO MIRANDA<sup>1</sup>, KEILA DE MELO BRAUN<sup>1</sup>, MARIANA LACERDA DOS SANTOS<sup>1</sup>, WISLAYNE CAROLINE SANTOS OLIVEIRA<sup>1</sup>, ARILTON JANUARIO BACELAR JUNIOR<sup>2\*</sup>, JORGINO JULIO CESAR<sup>3</sup>

1. Acadêmicos do Curso de Graduação de Biomedicina da Faculdade Única; 2. Professor do Curso de Biomedicina e coordenador do curso de farmácia da Faculdade Única; 3. Coordenador do Curso de Biomedicina da Faculdade Única.

\* Rua Salerno, 299, Betânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-241. [dr.arilton@gmail.com](mailto:dr.arilton@gmail.com)

Recebido em 28/06/2017. Aceito para publicação em 13/07/2017

### RESUMO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), acomete o sistema imunológico dos indivíduos, onde a grande maioria dos infectados, se não tratados, evoluem para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), por conta da exacerbada replicação viral, que gera a destruição dos linfócitos T CD4+, deixando o indivíduo susceptível a infecções por microrganismos oportunistas. O tratamento com os antirretrovirais é a melhor forma de controlar a infecção, evitando a evolução da doença para estágios mais avançados. No entanto, existe 2 grupos de doentes conhecidos como indivíduos soropositivo não progressos a longo prazo (LTNP) e os controladores de elite, que mesmo sem tratamento com antirretrovirais, não apresentam sintomas, e a evolução da doença ocorre de forma lenta ou não apresentam evolução, como no caso dos controladores de elite, onde a replicação viral é controlada de forma inata, apresentando níveis menor que 50 cópias de RNA viral/mL, muitas vezes possuindo cargas de difícil detecção por anos. Por conta dessa característica de controle da replicação natural, esses pacientes vem sendo alvo de estudo por diversos pesquisadores.

**PALAVRAS-CHAVE:** HIV, sobreviventes de longo prazo ao HIV, carga viral.

### ABSTRACT

A human immunodeficiency virus (HIV) infection affects the immune system of individuals, where a large majority of those infected are not a problem, develop into an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), due to the exacerbated viral replication, which generates The destruction of CD4 + T lymphocytes, leaving the individual susceptible to infections by opportunistic microorganisms. Treatment with antiretrovirals is a better way to control the infection, avoiding an evolution of the disease to more advanced stages. However, there are 2 known

groups known as a non-progressing long-term seropositive candidate (LTNP) and elite controllers, who even without antiretroviral treatment, and unproposed disease evolution, as in the case of elite controllers, where a Viral replication is innately controlled, presenting levels lower than 50 copies of viral RNA / mL, often with delay detection characteristics for years. Because of the natural replication control characteristic, these patients have been the object of study by several researchers.

**KEYWORDS:** HIV, HIV Long-Term Survivors, Viral load.

### 1. INTRODUÇÃO

Em meados de 1981 nos Estados Unidos, observou-se o surgimento de uma nova doença que implicava no comprometimento do sistema imunológico do indivíduo. Logo em seguida no ano de 1983 e 1986 foram isolados os vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2 respectivamente e hoje já se evidencia HIV tipo 3. Desde então, o HIV é reconhecido como causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*)<sup>1</sup>.

A infecção pelo HIV evolui de um estágio inicialmente assintomático até a fase mais avançada da doença denominada AIDS, apresenta uma profunda imunodepressão devido à diminuição de linfócitos T auxiliares. Essa imunodepressão característica da síndrome torna o homem mais susceptível a infecções, muitas vezes fatais, causadas por microrganismos oportunistas<sup>2</sup>.

Existem dois grupos de infectados pelo vírus do HIV, conhecidos como controladores de elite e não progressos em longo prazo, do termo em inglês long-term non-progressors (LTNP), que mesmo sem tratamento com antirretrovirais, não apresentam sintomas e nem possuem progressão da doença ou a tem de forma lenta, por possuírem

viremia muito baixa. Estes grupos vêm sendo estudados por diversos pesquisadores, pois apresenta de forma inata a capacidade de controlar a infecção pelo HIV. As pesquisas buscam compreender a forma como o organismo destes indivíduos atua no combate ao vírus para que futuramente se possa criar uma vacina para a doença<sup>3</sup>.

O estudo busca por meio de revisão de literatura sintetizar os resultados encontrados nas pesquisas de forma a compreender quais motivos e/ou características possibilitam o controle eficiente da infecção existente nos grupos supracitados.

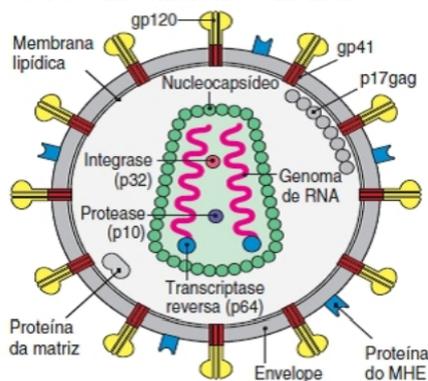
## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo utilizou como base de dados as informações disponíveis em bancos como o Scielo (*Scientific Electronic Library online*), PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), livros e dados e materiais do ministério da saúde e programas de prevenção e controle a AIDS.

As informações foram selecionadas levando em consideração os seguintes critérios: 1) ter como tema central os indivíduos soropositivos não progressos a longo prazo e os controladores de elite; 2) descrever o comportamento do organismo desses indivíduos portadores de HIV e 3) terem sido publicadas nos 10 últimos anos que antecederam o ano do estudo.

## 3. DESENVOLVIMENTO

O HIV é um retrovírus classificado na família *Retroviridae* e gênero *Lentivirus*. Hoje em dia, sabem-se da existência de dois tipos, o HIV-1 e o HIV-2 e estudos recentes vem abortando o HIV-3. O HIV-1 é mais virulento e causador da AIDS em todo mundo enquanto que o HIV-2 é causador de uma síndrome semelhante<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Fonte:** Murphy, 2010.

Trata-se de um vírus de RNA (ácido ribonucleico), o HIV possui enzimas que são essenciais para sua replicação, como a transcriptase reversa, que sintetiza uma cópia de fita dupla de DNA (ácido desoxirribonucleico) a partir

de uma molécula molde de fita simples de RNA, a integrase que integra o material genético do vírus ao da célula do hospedeiro e a protease, que quebra ligações peptídicas entre aminoácidos, (FIG. 1)<sup>4</sup>.

A infecção pelo vírus acontece através da ligação da glicoproteína (gp) viral gp 120 e gp 41 ao receptor CD4 (do inglês *cluster of differation*, grupo específico número 4), expressa sobretudo em linfócitos *T helper* (Th) ou T auxiliar. O acoplamento da gp 120 ao CD4 além de permitir a fixação do HIV à membrana da célula alvo, induz modificações na conformação desta glicoproteína, permitindo ligar ao receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5) e ao receptor de quimiocina tipo 4 (CXCR4)<sup>4</sup>.

Após a ligação aos receptores de quimiocina ocorre outra mudança conformacional, agora no gp 41, com isso a região de peptídeo de fusão é exposta, esta quando ativada, possibilita a fusão da membrana do vírus com a membrana da célula hospedeira. A partir do momento que o vírus adentra a célula, as suas enzimas dão início ao ciclo de reprodução<sup>4</sup>.

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), geralmente se revela 10 anos após e é a manifestação clínica proveniente da infecção pelo HIV<sup>3</sup>.

A AIDS é definida principalmente pela diminuição na população de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e preservando a contagem de células T CD8<sup>+</sup> no sangue, uma vez que em indivíduos sadios a proporção de T CD4<sup>+</sup> é o dobro de T CD8<sup>+</sup>. A quantidade de linfócitos T CD4<sup>+</sup> em portadores da síndrome encontram-se quantidades menor que 200 células por mm<sup>3,5</sup>.

### Epidemiologia

O HIV é um vírus que no início da infecção é assintomático, podendo demorar cerca de 7 a 14 anos para manifestar seus sintomas e evoluir para estágios mais avançados<sup>6</sup>.

Estima-se que cerca de 36,7 milhões de pessoas estejam contaminadas com o vírus do HIV no mundo, sendo 95% dos casos em indivíduos adultos, tendo uma incidência anual de aproximadamente 2,1 milhões de pessoas<sup>7</sup>.

Estudos evidenciam que cerca de 50 – 70% dos indivíduos contaminados por HIV sem tratamento evoluem para estágios mais avançados (AIDS), em um período menor que 10 anos<sup>3</sup>.

Cerca de 5 a 15% dos indivíduos contaminados por HIV são classificados como grupo de pacientes HIV positivo não progressos em longo prazo (LTNP), e tem a classificação do grupo dos indivíduos controladores de elite que representam em média 1% de todos os soropositivos<sup>8</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico para HIV consiste em testes sorológicos baseados em anticorpos anti-HIV, após a exposição ao vírus os métodos são classificados em testes de triagem, que

são testes altamente sensíveis e testes confirmatórios, que são os testes altamente específicos. E em caso testes positivos realizam-se exames moleculares, a fim de quantificar a carga viral presente no organismo do indivíduo infectado, como forma de controle e progressão da doença<sup>9</sup>.

Dentre os exames existentes o mais utilizado para detecção do HIV é o ELISA (do inglês, (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), um teste imune enzimático, baseado na reação antígeno-anticorpo. Quando o resultado do teste de ELISA é negativo, este é liberado sem haver a necessidade de outros testes. Quando o resultado é positivo, repete-se o exame na mesma amostra e caso este seja positivo, realiza teste confirmatório, sendo o método de Western Blot (WB) o mais utilizado<sup>9</sup>.

A técnica de (WB) é um poderoso e importante método em biologia molecular, realizada em conjunto com a eletroforese em gel, permite a detecção de proteínas específicas, informações sobre a massa molecular e a quantidade relativa existente dessa proteína, principalmente aquelas que estão em baixas quantidades em determinada amostra<sup>10</sup>.

Western Blot é utilizado como teste confirmatório do HIV, por ser capaz de identificar anticorpos específicos contra o HIV, sendo considerado padrão ouro para diagnóstico dessa doença<sup>9</sup>.

Os pacientes não progressos em longo prazo (LTNP) e os pacientes controladores de elite, apresentam a sorologia positiva para o HIV, porém se diferem quanto à carga viral. Para ser considerado controlador de elite deve-se realizar o exame 3 vezes com intervalos de 1 ano e os resultados obtidos devem ter as determinações de carga viral <50 cópias/mL. Esses estudos são realizados em doentes que não fazem terapia antirretroviral há pelo menos 1 ano antes do início dos testes<sup>8</sup>.

Os indivíduos LTNP apresentam carga viral detectável <5.000 RNA/mL, enquanto os controladores de elite apresentam viremia de <50 cópias de RNA/mL no sangue, e são capazes de manter níveis de difícil detecção por anos, ambos sem terem nenhum tipo de terapêutica<sup>8</sup>. Alguns indivíduos LTNP podem progredir para imunodeficiência ao longo dos anos<sup>11</sup>.

**Tabela 1.** Caracterização dos controladores de elite e LTNP.

	Controlador de elite	LTNP
Quant. de céls. T CD4+	≥ 500	≥ 500
Carga viral (Cópias/mL)	≤ 50	≤ 5.000
Terapia antirretroviral	NÃO	NÃO

Fonte: (TRÊPA, 2013)

### Indivíduos não progressos a longo prazo (LTNP) e os controladores de elite para HIV

Durante a infecção pelo vírus do HIV, é normal que a sorologia do paciente transcorra de forma semelhante ao vírus da gripe. Na fase aguda da doença temos uma queda

no número de células T CD4+ e alta carga viral (com valores de viremia até 108 cópias de RNA/mL de plasma)<sup>2</sup>, na fase crônica temos uma lenta e constante queda no número de células T CD4+ e um aumento da carga viral. Essas alterações na fase crônica são complicadas com a ativação permanente do sistema imunológico e da resposta inflamatória<sup>11</sup>. Esses fatores favorecem o aparecimento de “doenças oportunistas”, o que é comum na fase da Síndrome da imunodeficiência adquirida, da sigla em inglês AIDS<sup>9</sup>.

Após a detecção da infecção pelo HIV é iniciado o tratamento com antirretrovirais para controlar a replicação viral e os danos causados ao sistema imunológico. Alguns indivíduos são classificados como não progressos em longo prazo (LTNP), pois apresentam a capacidade de controlar a carga viral em valores muito baixos, mas detectáveis, e manter o número de células CD4+ entorno de 500 células/μL, sem a realização do tratamento por mais de 8 anos<sup>12</sup>. Dentro dos LTNP, existem os controladores de elite, um grupo de paciente que representam menos de 1% dos HIV positivo e que apresentam CD4+ acima de 500 células/μL e carga viral de RNA viral menor do que 50 cópias/mL<sup>8</sup>.

Desde a década de 80 alguns estudos têm sido realizados para avaliar a capacidade desses indivíduos de controlar a infecção. Um estudo feito por Okulicz, acompanhou durante 20 anos (1986 a 2006) um grupo de 4586 pessoas. Esse grupo foi dividido em controladores de elite (n = 25) e LTNP, que foram subdivididos em dois grupos, um deles com ausência da progressão da doença até 7 anos (LTNP7s [n = 101]) ou até 10 anos (LTNP10s [n = 52])<sup>13</sup>.

Durante o estudo 1 controlador de elite progrediu para AIDS, mas não houve nenhuma morte em decorrência da infecção. No grupo dos LTNP7s, 26 indivíduos progrediram para AIDS e 12 acabaram morrendo em decorrência da doença, já nos LTNP10s somente 12 tiveram progressão da doença, mas não houve nenhuma morte registrada em decorrência do HIV, como pode ser visto na tabela 2<sup>13</sup>.

**Tabela 2.** Alterações encontradas nos grupos de estudo

	Controlador de elite	LTNP7s	LTNP10s
<b>Total</b>	25	101	52
<b>Progressão para AIDS</b>	1	26	12
<b>Óbitos</b>	0	12	0

Fonte: OKULICZ *et al.*, 2009

O estudo aponta que nos subgrupos dos LTNP7s e LTNP10s há possibilidade de que diferenças mecanicista ou patogênica possam ser o fator que difere os grupos, pois os primeiros óbitos no LTNP7s foram observados nos primeiros anos e nos LTNP10s não foi observado nenhum óbito, mesmo após 20 anos de estudo. O mesmo conclui que provavelmente diferentes variantes genéticas podem ser a diferença entre LNTPs e os controladores de

elite, mas não idealiza se esta diferença está ligada aos portadores ou ao vírus<sup>13</sup>.

Entretanto, alguns estudos já apontam que alterações em genes do HIV, infecções por outros agentes etiológicos, a ação de citocinas e quimiocinas podem levar a não progressão ou progressão lenta da doença e ao controle da viremia<sup>8</sup>.

Uma alteração genética apontada como fator de resistência a infecção ocorre durante a formação do pró-vírus no período da transcrição reversa onde ocorrem às chamadas hipermutações, que é a substituição excessiva de guanina por adenina devido à ação das enzimas APO-BEC3F e APOBEC3G. As proteínas geradas na tradução do DNA viral alterado fazem parte de processos metabólicos que envolvem os nucleotídeos, a ação dessas proteínas nos nucleotídeos causa um defeito na proteína viral *Vif* (fator de infectividade viral) o que resulta na produção de HIV não infeccioso<sup>3</sup>.

É relatado na literatura que infecções pelos vírus HTLV-2 e pelo GBV-C podem atenuar a infecção pelo HIV. O GBV-C é um vírus de RNA que apresenta replicação nos linfócitos e induz ao aumento da produção de IL-2, IL-12 e INF- $\gamma$  e reduz a resposta Th2 e os níveis de IL-4 e IL-10. A ação do GBV-C diminui a expressão dos co-receptores para o HIV, CCR5 e CXCR4. O HTLV-2 aumenta a produção de INF- $\gamma$  pela proteína Tax, o que induz a produção de citocinas que se ligam ao CCR5 favorecendo a resposta Th1<sup>14</sup>.

Estudos *in vivo* demonstram que controladores de elite possuem níveis séricos das citocinas e quimiocinas IP-10, MCP-1, MIP-1<sup>a</sup> e IL-12 igual a indivíduos não infectados e um valor alto de TGF- $\beta$ . Quando comparados com pacientes HIV positivos que não conseguem controlar a carga viral sem o tratamento, os níveis de IP-10, MCP-1 e TGF- $\beta$ , foram baixos e o nível de MIP-1<sup>a</sup> aumentado. O TGF- $\beta$  pode inibir a resposta de células T, com isso os níveis baixos de TGF- $\beta$  permitem que ocorra nos controladores de elite uma forte resposta de células T CD8+ específicas para o HIV, o que permite o controle da carga viral. A MIP-1<sup>a</sup> se liga ao CCR5 competindo com o HIV pelo sítio de ligação o que a tem associada a resistência a infecção<sup>11</sup>.

É importante ressaltar que até o momento os resultados obtidos nas pesquisas, apenas são características observadas em alguns pacientes e evidenciam alguns pontos para compreensão dos mecanismos utilizados pelo organismo no controle da infecção em controladores de elite e LTNP. Todos os autores apontam que a capacidade destes indivíduos em controlar a infecção não se dá a uma característica isolada, mas sim a mecanismos multifatoriais. A compreensão destes mecanismos é o objeto de estudo para a criação de tratamento mais eficaz para os pacientes<sup>15</sup>.

## Tratamento

A base para o tratamento dos indivíduos soropositivos

é a Terapia Antirretroviral de Alta Atividade (TARV), que foi reconhecida pela primeira vez em 1981 pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), tem objetivo de inibição da replicação viral, melhorando a qualidade e a expectativa de vida, mas não é capaz de eliminar o vírus do HIV<sup>1</sup>.

O início mais precoce da TARV vem sendo demonstrado como ferramenta importante na redução da transmissão do HIV e aumentam-se as chances de se alcançar níveis elevados de LT-CD4+<sup>9</sup>, uma vez que a replicação viral está sendo combatida, no entanto, é importante ressaltar que esses medicamentos causam efeitos adversos devido à associação das drogas e seu esquema terapêutico<sup>3</sup>.

Os antirretrovirais são divididos em várias classes medicamentosas e atuam inibindo as enzimas de replicação, impedindo a ação das mesmas de maneira que o vírus não consiga se replicar<sup>16</sup>.

## Controladores de elite como modelo de cura funcional

A cura é alvo de muitas pesquisas em todo mundo, com o primeiro caso de cura por esterilização em 2007, em um paciente americano conhecido como “o paciente de Berlim” que recebeu transplante de medula óssea de um doador com deficiência do receptor CCR5, vindo a apresentar ausência de carga viral após os transplantes, esse caso evidenciou a possibilidade de erradicação do vírus do organismo humano<sup>1</sup>.

Os controladores de elite apresentam níveis de HIV não detectáveis no plasma, na ausência de TARV, estes indivíduos possuem grande quantidade de alelos HLA-B e células T CD8+ responsáveis pela resposta supressiva imunitária, motivo de serem de grande interesse para as pesquisas, contudo o número muito reduzido de pacientes nessa condição e o fato de as interações entre o hospedeiro e o vírus evoluir de forma heterogênea torna necessário maiores estudos a respeito dessa população<sup>17</sup>.

Outras pesquisas têm direcionado suas atenções para variadas possibilidades, como a estimulação do sistema imunitário, através de imunoterapia, a utilização de anticorpos monoclonais para evitar a infecção de novas células T CD4, e até a modificação genética a nível celular para eliminação do receptor CCR5 tem sido linhas de pesquisas com chances reais de êxito nesse contexto<sup>15</sup>.

Para que uma vacina seja liberada para uso em larga escala em pacientes, seu desenvolvimento deve passar por cinco etapas, assim como ocorre com os demais medicamentos; (1) a pesquisa científica básica, (2) o desenvolvimento pré clínico, (3) os testes clínicos, (4) a licença do medicamento e (5) a fabricação e distribuição, isso porque para ser usado o medicamento deve ser estável, de fácil administração, induzir imunidade contra muitas cepas diferentes do vírus e ainda ter baixo custo para ser usada pelas redes públicas de saúde dos diversos países<sup>18</sup>.

Uma das grandes dificuldades em combater o HIV está ligada ao seu mecanismo de persistência como os reservatórios virais, indicando que a eliminação do vírus precisa de uma estratégia elaborada de forma a ativar a expressão viral para que possa ser eliminada, mas o grande trunfo do microrganismo nessa guerra é a propriedade do vírus de sofrer mutações quando se multiplica<sup>18</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

O HIV é um vírus que ainda intriga a muitos pesquisadores por sua capacidade assustadora de mutação, impossibilitando a criação de uma vacina eficaz contra o vírus que imunizaria grande parte da população, embora exista tratamento eficaz para controle da replicação viral, o mesmo não leva a cura do indivíduo. Em contrapartida os indivíduos não progressores a longo prazo e os indivíduos controladores de elite para o HIV também intrigam com sua capacidade inata de controlar a replicação do vírus a ponto de não apresentarem nenhum sintoma da infecção e nem evoluírem para AIDS, ou em alguns casos evoluindo muito tardiamente.

É importante ressaltar que a partir do diagnóstico todos os indivíduos devem começar imediatamente o tratamento com antirretrovirais para prevenir maiores danos ao organismo por possíveis infecções oportunistas que podem ser favorecidas pela baixa imunidade provocada pela infecção pelo HIV.

Estudos a respeito dos pacientes LTNP e controladores de elite estão em andamento, existem teorias sobre o que desencadearia este comportamento no organismo humano, mas ainda não foi possível concluir qual é o real motivo deste acontecimento. Os resultados das pesquisas com esses indivíduos podem permitir a criação de novos tratamentos, medicamentos, vacinas para o vírus ou até a cura para a doença. Sendo um importante passo para a solução de um grande problema de saúde pública.

#### REFERÊNCIAS

- [01] Bacelar Junior AJ, Pinheiro AGC, Simeão FN, *et al.* A Engenharia Genética Como Nova Metodologia de Combate ao Hiv: A Terapia Gênica, a Interferência por RNA e Suas Aplicações, 2015. [acesso em: 01 de maio de 2017] Disponível em: <[http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160131\\_111757.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160131_111757.pdf)>
- [02] Loreto Sônia, Azevedo PJM. A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce, 2012. Acta Farmacêutica Portuguesa • Vol. II N.º 1
- [03] Tiburcio AS. Pacientes HIV-positivo não progressores em longo prazo: dois casos, 2009. [acesso em: 23 de abril de 2017] Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista21-2-2009/8%20-%20Pacientes%20HIV%20positivo%20nao%20progressores%20COR.pdf>>.
- [04] Costa I.B. Epidemiologia Molecular Do Vírus Da Imunodeficiência Humana 1 (HIV-1) em Mulheres (Mães e Grávidas) dos Estados do Acre e Tocantins, Brasil, 2009. Disponível em: <[http://www.baip.ufpa.br/arquivos\\_baip/teses\\_dissertacoes/IRAN\\_BARRROS\\_COSTA.pdf](http://www.baip.ufpa.br/arquivos_baip/teses_dissertacoes/IRAN_BARRROS_COSTA.pdf)> Acesso em: 23 de abril de 2017.
- [05] AIDS. GOV. CD4 Count. 2016. Disponível em: <<https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/just-diagnosed-with-hiv-aids/understand-your-test-results/cd4-count/>>. Acesso em: 23 de abril de 2017.
- [06] Martins TA, Kerr LRFS, Kendall C. Cenário Epidemiológico da Infecção pelo HIV e AIDS no Mundo, 2014. Disponível em: <<http://www.fisioterapiaesaudefuncional.ufc.br/index.php/fisioterapia/articulo/viewFile/425/pdf>> Acesso em: 25 de abril de 2017.
- [07] UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids; ESTATÍSTICAS, 2016. Disponível em: <<http://unaids.org.br/estatisticas/>> Acesso em: 25 de abril de 2017.
- [08] Trêpa MAMAB. Controladores de Elite: O que os torna especiais? Revisão dos mecanismos de supressão natural da infecção por VIH-1, 2013. Disponível em: < <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72054/2/30945.pdf>> Acesso em: 25 de abril de 2017
- [09] Brasil - Ministério Da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, 2013. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55594/manual\\_tecnico\\_para\\_o\\_diagnostico\\_da\\_infeccao\\_pelo\\_17627.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55594/manual_tecnico_para_o_diagnostico_da_infeccao_pelo_17627.pdf)> Acesso em: 01 de maio de 2017.
- [10] Miguel MP, Menezes LB, Araújo EG. Western Blotting: A Técnica e Aplicações na Pesquisa e Rotina Diagnóstica em Medicina Veterinária, 2012. Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2012b/ciencias%20agrarias/western.pdf>> Acesso em: 01 de maio de 2017.
- [11] Genovese L, Nebuloni M, Alfano M. Cell-Mediated Immunity in Elite Controllers Naturally Controlling HIV Viral Load, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620550/>> Acesso em: 01 de maio de 2017.
- [12] Soares MRS. Papel da Carga Viral Celular na Imunodeficiência HIV/SIDA: Contributo do Estudo da Infecção pelo HIV-2, 2011. Disponível em: <[http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/3581/1/ulsd60728\\_td\\_Rui\\_Soares.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/3581/1/ulsd60728_td_Rui_Soares.pdf)> Acesso em: 01 de maio de 2017.
- [13] Okulicz J.F.; Marconi V.C.; Landrum M.L. *et al.*; Clinical Outcomes of Elite Controllers, Viremic Controllers, and Long-Term Nonprogressors in the US Department of Defense HIV Natural History Study, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/646609>> Acesso em: 01 de maio de 2017.
- [14] Saksena NK1, Rodes B, Wang B, Soriano V, Elite HIV controllers: myth or reality?, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219363>> Acesso em: 01 de maio de 2017.

- [15] Hunt PW. Natural Control of HIV-1 Replication and Long-Term Nonprogression: Overlapping but Distinct Phenotypes, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/200/11/1636/831857/Natural-Control-of-HIV-1-Replication-and-Long-Term>> Acesso em: 01 de maio de 2017.
- [16] Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST-AIDS e Hepatites Virais. Formas de Contágio, 2016. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/formas-de-contagio>>. Acesso em: 23 de abril de 2017.
- [17] Esteves MG. Cura da Infecção por HIV: Conceitos e Aplicações; 2014. Disponível em: <<https://comun.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13070/1/Estevess%2C%20Margarida%20Gon%C3%A7alves.pdf>> acesso em: 01 de maio de 2017.
- [18] Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD, Virologia Humana. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 1308 p.