

## Em foco

### Explorando a proteção das mucosas

*Entender as respostas imunes das mucosas é crucial para desenvolver vacinas eficazes contra a Aids, mas o progresso nesse sentido tem sido lento*

O HIV é primariamente uma infecção das mucosas (ver *Básicas*, nesta edição). Na maioria das vezes, o vírus é transmitido através dos tecidos mucosos dos órgãos genitais ou do reto. Embora a progressão da infecção pelo HIV seja acompanhada através da medição do número de células T CD4<sup>+</sup> (um tipo de células imunes) no sangue, a maior parte dos danos causados pelo HIV ocorre nas superfícies mucosas úmidas que revestem várias cavidades internas do corpo. Entender as respostas imunes contra o HIV nessas superfícies mucosas é, portanto, importante para criar vacinas candidatas contra a Aids capazes de evitar a transmissão do HIV ou controlar a infecção depois de a mesma ter ocorrido.

Apenas alguns grupos de pesquisa estão atualmente estudando a infecção pelo HIV a nível das mucosas, diz Lucia Lopalco, do Instituto Científico San Raffaele, em Milão, na Itália. “É uma enorme lacuna”, diz Lopalco. “Precisamos de mais cientistas que estudem a imunidade das mucosas.” Lopalco também destaca que os pesquisadores estão começando com atraso o estudo dos tipos de respostas imunes que podem bloquear com eficácia o HIV nas regiões mucosas. “Deveríamos ter começado há 20 anos”, acrescenta ela.

O progresso no estudo da imunidade das mucosas e da infecção pelo HIV tem sido lento, em parte, porque as respostas imunes das mucosas são muito mais complexas para

medir do que as produzidas sistematicamente. As respostas imunes sistêmicas podem ser medidas com um simples exame de sangue, mas a medição das respostas imunes das mucosas requer a coleta de amostras de tecidos ou de secreções dessas áreas. Também é mais difícil aplicar uma vacina diretamente nos tecidos mucosos.

Ainda assim, ao longo dos últimos anos, os pesquisadores têm feito algumas descobertas importantes sobre o papel das respostas imunes das mucosas na infecção pelo HIV. Essas descobertas têm potencial para contribuir para o desenvolvimento de uma vacina candidata contra a Aids que estimule a imunidade das mucosas a fim de combater o vírus.

#### Medida por medida

Medir as respostas imunes nos tecidos mucosos pode ser difícil, especialmente no contexto de um teste clínico de vacina contra a Aids. Segundo Jiri Mestecky, da Universidade do Alabama, em Birmingham, o principal tipo de anticorpo na maioria das secreções mucosas é conhecido como imunoglobulina A ou IgA. No entanto, há com frequência inconstância na medição dos níveis de IgA nas secreções humanas, dependendo de onde os testes de laboratório foram realizados. Isso dificulta a interpretação e a comparação das conclusões dos diversos estudos.

Não é fácil coletar secreções de tecidos mucosos, como os da vagina ou do reto. Um dos métodos utilizados para isso, chamado de lavagem, envolve lavar as superfícies mucosas com uma solução salina e coletar o líquido para análise. No entanto, Pam Kozlowski, da Universidade do Estado de Louisiana, descobriu que essa abordagem geralmente dilui demais as secreções, dificultando a detecção de anticorpos.

Em vez disso, ela desenvolveu um método que usa uma esponja absorvente para obter secreções vaginais e retais. Esse

método de esponja pode ser usado em estudos com animais e em voluntários humanos e causa muito pouco desconforto. É também menos intrusivo que os métodos de lavagem. “A esponja só fica inserida, no máximo, por dez minutos”, diz Kozlowski, acrescentando que seria muito mais fácil de usar em testes clínicos. Além disso, as lavagens requerem processamento imediato, enquanto que as esponjas podem simplesmente ser congeladas depois da coleta e analisadas mais tarde, o que as torna mais práticas.

Embora esse método de esponja possa ajudar os pesquisadores a evitar alguns dos problemas inerentes à coleta de anticorpos nas mucosas, continua sendo desafiador medir as respostas celulares imunes nas mucosas dessas regiões. Segundo Julie McElrath, da Universidade de Washington, para isolar as respostas imunes celulares no reto é necessário coletar uma amostra de tecido por biópsia. Esse procedimento médico é muito mais arriscado e mais invasivo que uma lavagem ou exame de sangue. Se não for realizado corretamente, o colo pode ser perfurado, o que resulta em uma condição chamada peritonite. Para coletar células vaginais, alguns pesquisadores usam uma pequena escova endocervical (Cytobrush), que é inserida no colo uterino e, então, girada.

Mas mesmo quando as amostras de tecido mucoso são coletadas corretamente, o número de células que podem ser analisadas é, geralmente, muito menor que o presente nas amostras de sangue. Isso limita drasticamente os tipos de respostas imunes que podem ser medidas, diz Robin Shattock, da Universidade de Londres. Essas amostras também devem ser analisadas dentro de

## Neste número

### Em foco

- Explorando a proteção das mucosas

### Notícias mundiais

- Progresso interrompido?

### Básicas

- Entendendo a transmissão do HIV

poucas horas após a coleta, o que requer que os pesquisadores tenham um laboratório disponível no mesmo local onde as amostras são obtidas, diz McElrath. Isso nem sempre é viável em testes clínicos realizados em países em desenvolvimento.

Juntas, essas limitações são parte do motivo pelo qual as respostas imunes nas mucosas não são medidas com frequência durante testes clínicos. McElrath diz que nos testes de vacinas contra a Aids, as amostras de tecidos mucosos geralmente só são coletadas de um subconjunto de voluntários. “Não faríamos a coleta de todas as pessoas”, diz ela. “Em termos técnicos, é um volume de trabalho incrível.” Por exemplo, no estudo STEP, realizado recentemente com a vacina candidata contra a Aids da Merck, a MRKAd5, amostras de tecidos mucosos só foram coletadas de cerca de 20 do total de 3000 voluntários. Essas amostras foram analisadas no laboratório de McElrath.

Para superar essas limitações, alguns pesquisadores propuseram uma maneira de medir as respostas imunes nas mucosas usando uma amostra de sangue. As células imunes cujo destino são os tecidos mucosos podem ser identificados por uma molécula de sua superfície externa conhecida como receptora. Essa molécula atua como um marcador que mostra para onde a célula está indo. Se essas células “marcadas” puderem ser detectadas em uma amostra de sangue, isso pode proporcionar uma estimativa aproximada da quantidade de células imunes cujo destino final será os tecidos mucosos. Mas esse modelo não é perfeito. Esses receptores que atuam como marcadores só são conhecidos para algumas regiões específicas de mucosa. E mesmo se o destino de uma célula for os tecidos mucosos, a detecção de sua presença no sangue não mostra se chegará ou não lá. Mestecky compara isso a uma carta sem endereço. “Não se sabe se vai chegar ao destino e ter algum efeito”, diz ele.

## Proteção da mucosa?

Os pesquisadores também têm tentado descobrir se a imunidade das mucosas poderia, em parte, explicar por que alguns indivíduos, denominados soronegativos expostos ou altamente expostos (ESNs, na sigla em inglês) continuam não infectados pelo HIV apesar de terem sido expostos repetidamente ao vírus (ver *Entendendo por que uma vacina eficaz contra a Aids é viável* na seção *Básicas* do *VAX* de março de 2007). Os pesquisadores estão estudando de perto ESNs e estão explorando muitas hipóteses diferentes para sua aparente imunidade ao HIV. Alguns estudos investigaram se os anticorpos presentes nas mucosas, como o

IgA, são responsáveis pela proteção. Mas, segundo Mestecky, esses estudos levaram a resultados contraditórios.

Outros estudos se concentraram na caracterização das respostas imunes nas mucosas em não progressores de longo prazo (LTNPs)—pessoas que são infectadas pelo HIV, mas que não desenvolvem Aids dentro do período típico. Ainda não está claro se os anticorpos presentes nas mucosas, detectados em ESNs ou LTNPs, desempenham realmente um papel ativo. Para descobrir isso, os pesquisadores estão criando modelos de tecidos mucosos nos laboratórios usando células humanas, que simulam a barreira das mucosas, e realizando experimentos para verificar se

---

***É uma enorme lacuna. Precisamos de mais cientistas que estudem a imunidade mucosa. Deveríamos ter começado há 20 anos.***

**Lucia Lopalco**

---

anticorpos isolados de LTNPs ou ESNs conseguem bloquear com eficácia o HIV. Alguns estudos mostram que tais anticorpos conseguem impedir que o HIV atravesse esses tecidos no laboratório. No entanto, nem todos estão convencidos de que essas observações são significativas, pois o modelo não é à prova de falha.

## Rotas de aplicação

A aplicação de vacinas de uma maneira que induza respostas imunes nas mucosas é outro desafio para os pesquisadores de vacinas contra a Aids. Por exemplo, as imunizações sistêmicas por injeção intramuscular, em geral, não são suficientes para induzir a imunidade em todos os tecidos mucosos, diz Mestecky. “Os anticorpos do sangue podem proteger o trato genital, mas provavelmente não o trato intestinal”, diz ele.

Em vez disso, os estudos sugerem que pode-se esperar as respostas imunes mais fortes nas mucosas quando uma vacina é aplicada diretamente na superfície mucosa.

Os pesquisadores aprenderam nos últimos anos que as respostas dos anticorpos nas mucosas são geralmente locais e restritas às áreas onde são induzidas pela primeira vez. O laboratório de Kozlowski, por exemplo, descobriu respostas imunes que são principalmente localizadas nas mucosas ao comparar rotas de aplicação diferentes nas mucosas em mulheres. Uma exceção foi a imunização nasal, que gera respostas no reto e no trato genital feminino. Devido a esses resultados, Kozlowski está agora realizando estudos em primatas não humanos com vacinas candidatas administradas por via intranasal. O grupo de Shattock iniciou estudos em primatas não humanos e voluntários humanos para avaliar uma vacina que é aplicada vaginalmente, com a esperança de induzir respostas imunes vaginais contra o HIV.

Outros estão tentando vacinas orais, que são melhores para induzir respostas imunes no intestino, diz Kozlowski. O intestino é uma região crucial para a infecção pelo HIV. O grupo de Gary Nabel no Centro de Pesquisa de Vacinas, parte do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA, está investigando a administração oral do adenovírus subtipo 41 (Ad41) como vetor para uma vacina candidata contra a Aids com ação nas mucosas devido à sua tendência de se deslocar para os tecidos intestinais.

Outros estão avaliando novas rotas, como a aplicação de uma vacina candidata diretamente na pele, embaixo da língua ou nas amígdalas. Os pesquisadores estão também procurando substâncias chamadas adjuvantes que, esperam, possam aumentar as respostas imunes nas mucosas (ver o artigo *Entendendo a imunidade mucosal* na seção *Básicas* do *VAX* de dezembro de 2005).

Embora esteja claro que é importante entender a imunidade da mucosa, ainda não se sabe se uma resposta imune nas mucosas será suficiente para evitar a infecção pelo HIV. Mesmo assim, isso não significa que não é importante induzir respostas imunes nas mucosas, diz Barbara Shacklett, da Universidade da Califórnia, Davis. “Mesmo se não conseguirmos evitar a infecção inicial, pode ser que consigamos limitar a replicação e a disseminação do vírus”, acrescenta ela.

Dado o que se sabe hoje sobre a imunidade mucosa, alguns pesquisadores afirmam que induzir uma combinação de respostas imunes sistêmicas e nas mucosas é a meta ideal para futuras vacinas candidatas contra a Aids.

## Notícias mundiais

### Progresso interrompido?

Em dezembro de 2006, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA interromperam dois testes clínicos no Quênia e em Uganda, depois de os resultados do estudo indicarem que a circuncisão masculina reduz em mais da metade o risco de contração do HIV por parte dos homens (ver *Notícias mundiais* do *VAX* de dezembro de 2006). Esses estudos confirmaram os resultados de um estudo anterior randomizado e controlado de circuncisão masculina realizado na África do Sul. Logo depois, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes recomendando aos países que considerem a inclusão da circuncisão masculina em suas estratégias atuais de prevenção do HIV/Aids (ver *Notícias mundiais* do *VAX* de abril de 2007). No ano passado, a revista americana *Time* classificou a circuncisão como o mais importante avanço médico de 2007 devido ao seu potencial de desacelerar o alastramento do HIV. No entanto, até hoje, apenas um punhado de ministérios da saúde da região da África subsaariana, a mais gravemente afetada pelo HIV/Aids, começou a desenvolver políticas nacionais relativas à circuncisão, e um número menor ainda chegou a criar programas. Isso levou alguns profissionais de saúde pública a questionar o atraso.

Em um editorial publicado na edição de janeiro do periódico *Future HIV Therapy*, Daniel Halperin, cientista sênior da Universidade de Harvard, e seus colegas, enfatizaram os benefícios da circuncisão masculina e lançaram um apelo aos países, líderes internacionais e agências financiadoras para que introduzam práticas de circuncisão seguras. Halperin diz que, em resposta às diretrizes da OMS, aproximadamente nove governos africanos realizaram consultas com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) e a OMS. “Acredito que, em todos os casos, depois de realizar a consulta, estes governos decidiram que queriam ter um programa de circuncisão ou uma política de circuncisão”, diz ele. No entanto, um número insuficiente dessas diretrizes foram implementadas. “Muitos desses países estão caminhando nessa direção, mas, pelo que sei, apenas o Quênia e Ruanda têm políticas desenvolvidas.”

Este mês, Ruanda lançou uma campanha nacional de circuncisão que visa reduzir o risco de transmissão do HIV. A campanha

prioriza a circuncisão de soldados, policiais e estudantes do sexo masculino. Em setembro de 2007, o Ministério da Saúde do Quênia publicou sua política nacional sobre circuncisão masculina. A política queniana estipula que a circuncisão masculina segura e voluntária deve ser promovida em conjunto com outras estratégias de prevenção do HIV, e delineia os papéis do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Controle da Aids, e de outras organizações parceiras na coordenação desses programas. No entanto, não há indicação de quando os programas de circuncisão serão implementados no país.

A disponibilização de serviços de circuncisão em áreas com alta prevalência de HIV pode ter um efeito considerável sobre a redução do número de novas infecções. A remoção cirúrgica do prepúcio elimina um local com alta concentração de células que são alvos do HIV (ver *Básicas*, nesta edição). Estudos com modelos computadorizados realizados pela OMS e outras agências de saúde para determinar o impacto que a circuncisão pode ter sobre a progressão da epidemia do HIV sugerem que, se todos os homens da região da África subsaariana fossem circuncidados, dois milhões de infecções pelo HIV seriam evitadas nos próximos 10 anos. Usando esse mesmo modelo, mais 3,7 milhões de novas infecções poderiam ser evitadas durante os 10 anos seguintes.

Já é possível ver evidência do possível impacto dos programas de circuncisão sobre o nível populacional, diz Halperin. “Esse exercício não se limita à elaboração de modelos. Podemos realmente ver o impacto no mundo real.” Por exemplo, em Camarões, um país onde a circuncisão masculina é uma prática comum, o índice de prevalência do HIV em adultos é de apenas 5%, enquanto que em Botsuana e Suazilândia, países onde a maioria dos homens não são circuncidados, os índices de prevalência do HIV em adultos chegam a ser até cinco vezes mais elevados.

Se mais indivíduos do sexo masculino fossem circuncidados nesses países, haveria um efeito de imunidade grupal—embora apenas homens se beneficiem diretamente com o procedimento, a redução do nível de HIV na população também resultaria em um número menor de novas infecções entre as mulheres.

Muitos desafios contribuíram para atrasos na introdução de programas de circuncisão masculina, incluindo obstáculos culturais, falta de profissionais capacitados e restrições

financeiras. Apesar de o Plano Emergencial de Assistência à Aids do Presidente Americano (PEPFAR) ter concordado em financiar programas de circuncisão, os governos e os ministérios da saúde precisam especificamente solicitar esse apoio. “Uma vez que o solicitem, é como qualquer outro processo, demora um pouco para o dinheiro ser liberado”, diz Halperin. “Variará de acordo com o lugar, mas tenho certeza de que haverá um atraso até que as coisas realmente comecem a se movimentar.”



#### Gerente editorial

Kristen Jill Kresge

#### Redator de ciência sênior

Andreas von Bubnoff, PhD

#### Gerente de produção

Nicole Sender

#### Editor geral

Simon Noble, PhD

Artigo da seção *Em foco* de autoria de Andreas von Bubnoff.

*Notícias mundiais* de autoria de Alix Morris, redatora contribuinte.

*Básicas* de autoria de Kristen Jill Kresge.



### ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do *VAX* por e-mail, ou para alterar as informações de sua assinatura, visite o site [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) e clique no link apropriado na caixa amarela no canto esquerdo superior. Se quiser receber várias cópias impressas do *VAX* para distribuição e/ou uso em seus programas, envie seu pedido usando os mesmos links de assinatura.

Para obter mais informações, acesse [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) ou [www.giv.org.br](http://www.giv.org.br).

O *VAX* é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, alemão, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado no site ([www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)) ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção por HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 24 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse [www.iavi.org](http://www.iavi.org).

Copyright © 2008

## Que eventos levam à transmissão sexual do HIV e como as respostas imunes nas mucosas podem proporcionar proteção contra a infecção?

A maioria dos agentes infecciosos, incluindo vírus e bactérias, penetram no corpo através de superfícies mucosas. Essas superfícies, ou membranas, são os tecidos úmidos que revestem as cavidades internas do corpo, como os pulmões, o nariz, o intestino e os órgãos genitais. O modo de transmissão mais comum do HIV de uma pessoa para outra é por meio do contato sexual—os pesquisadores estimam que 85% das infecções são transmitidas dessa maneira. A transmissão do HIV também pode ocorrer por meio do contato direto de sangue com sangue, que ocorre principalmente quando usuários de drogas injetáveis compartilham agulhas ou de mãe para filho, quer seja durante o parto ou por meio de leite materno contaminado.

A maioria das infecções ocorre devido à transmissão sexual, portanto, as respostas imunes induzidas nessas superfícies mucosas são a primeira linha de defesa contra o HIV e são cruciais para impedir o avanço do vírus. Os pesquisadores têm tentado desenvolver métodos de prevenção do HIV, incluindo microbicidas, que bloqueassem o vírus nas superfícies mucosas dos órgãos genitais ou do reto, onde a exposição ao vírus ocorre primeiro.

Nos últimos anos, pesquisadores também se concentraram no desenvolvimento de vacinas candidatas contra a Aids capazes de induzir respostas imunes potentes nas superfícies mucosas (ver o artigo *Em foco* nesta edição). Cientistas estão estudando tipos diferentes de estratégias de imunização, bem como maneiras de medir as respostas imunes nas mucosas em testes clínicos (ver o artigo *Entendendo a imunidade mucosal* na seção *Básicas* do *VAX* de dezembro de 2005). Eles também vêm estudando atentamente os eventos que levam à transmissão sexual usando modelos animais para entender melhor o tipo de respostas imunes que precisariam ocorrer nas mucosas para impedir a infecção de seres humanos pelo HIV.

### Transposição da barreira

O HIV infecta preferencialmente células T CD4<sup>+</sup>, um subconjunto das células imunes

vitais para o funcionamento do sistema imune humano. Essas células estão distribuídas por todo o corpo, mas certos compartimentos, como os tecidos mucosos que revestem o intestino, contêm o maior número de células T CD4<sup>+</sup>. Por esse motivo, o intestino é um dos principais locais de reprodução do HIV durante os estágios iniciais da infecção (ver o artigo *Entendendo os estágios iniciais da infecção pelo HIV* na seção *Básicas* do *VAX* de abril de 2006).

No entanto, antes de o HIV chegar às células no intestino ou outras áreas do corpo, ele precisa primeiro passar pelos tecidos mucosos dos órgãos genitais ou do reto. Esses tecidos são geralmente conhecidos como barreira mucosa porque o vírus tem dificuldade de penetrar a camada exterior das células, conhecida como epitélio. Esse é um método usado pelo sistema imune para repelir agentes infecciosos.

A barreira mucosa é, na realidade, muito eficaz em termos de bloquear o HIV—os pesquisadores estimam que apenas uma infecção pelo HIV ocorra para cada 1000 vezes que uma pessoa é exposta ao vírus durante relações sexuais vaginais. Existem relativamente poucas células-alvo nos tecidos mucosos da vagina suscetíveis ao HIV, o que dificulta sua reprodução. Se uma vacina ou microbicida induzir respostas imunes potentes contra o HIV nessas superfícies, pode dificultar ainda mais o estabelecimento de uma infecção pelo HIV, especialmente nos tecidos vaginais. Os pesquisadores observaram que, em estudos com primatas não humanos, a transmissão de um vírus de macacos relacionado ao HIV, conhecido como vírus da imunodeficiência símia (SIV), ocorre com mais facilidade por via retal do que vaginal e, portanto, pode ser que também seja mais difícil bloquear a infecção pelo HIV nos tecidos do reto.

É muito mais fácil para o HIV estabelecer uma infecção nas regiões mucosas se esses tecidos estiverem danificados de alguma forma. Por exemplo, outras infecções transmitidas sexualmente podem causar inflamação e irritação, ou mesmo ulceração, dos tecidos mucosos. Isso atrai mais células imunes ao local, aumentando o número total de células-alvo para o HIV, o que facilita ao vírus o estabelecimento de uma infecção. Por esse motivo, a infecção com outras DSTs é considerada como um fator que aumenta o risco de contração do HIV por um indivíduo. Durante a relação sexual,

pequenos rasgos ou arranhões são geralmente criados na superfície mucosa e os pesquisadores acreditam que isso também pode comprometer o efeito da barreira mucosa.

### O momento certo

A velocidade com a qual o HIV se espalha torna impraticável estudar a transmissão e os estágios iniciais da infecção nos voluntários humanos. Em vez disso, os pesquisadores realizam estudos com primatas não humanos, na maioria macacos rhesus, usando o SIV. Depois de o SIV passar pela barreira mucosa, as pesquisas sugerem que o vírus primeiro estabelece uma infecção pequena, localizada nos tecidos das mucosas genitais. Depois disso, começa a aumentar e a se espalhar com rapidez para outras áreas do corpo através da corrente sanguínea. Os resultados de alguns estudos em animais sugerem que, no prazo de uma semana, e algumas vezes de um dia, o SIV consegue se espalhar e ser detectado em áreas diferentes do corpo do animal.

Se o HIV é disseminado com a mesma rapidez, as respostas imunes (anticorpos e/ou respostas imunes celulares) induzidas por uma vacina candidata contra a Aids precisariam ser induzidas com muita rapidez para evitar completamente uma infecção pelo HIV. Tipicamente, as respostas imunes geradas pelas vacinas demoram de três a cinco dias para se tornarem ativas. Uma vez que o HIV começa a se espalhar para outras regiões do corpo ricas em células-alvo, como o revestimento mucoso do intestino, pesquisas demonstraram que a reprodução do vírus é explosiva, destruindo números muito elevados de células T CD4<sup>+</sup>. Isso é conhecido como o estágio agudo da infecção pelo HIV. A perda rápida e, muitas vezes, irreversível dessas células imunes diminui ainda mais a capacidade do sistema imune de combater o vírus.

Mesmo nesse estágio, as respostas imunes nas mucosas podem desempenhar um papel importante em ajudar a limitar ou controlar a infecção pelo HIV. Uma vacina candidata contra a Aids capaz de induzir respostas imunes nas regiões mucosas, incluindo o intestino, pode ajudar a prevenir danos às células T CD4<sup>+</sup> e, portanto, preservar as defesas do sistema imune. Respostas imunes sistêmicas ou mais generalizadas também ajudariam a controlar o avanço da infecção pelo HIV nesse estágio.