

A importância da quantificação absoluta de Linfócitos T Regulatórios (TREG) no curso da infecção pelo vírus HIV

The importance of absolute quantification of regulatory T Lymphocytes (TREG) in the course of HIV virus infection

Matheus Holanda Nascimento (in memoriam)¹

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9351-2918>

Tiago Miralha Costa²

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3191-4203>

Ana Paula Silveira Paixão³

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3827-507X>

Nilmara Suellen Lopes Castro Mendes⁴

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6170-8289>

Lacy Cardoso de Brito Junior⁵

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9102-5817>

Resumo

INTRODUÇÃO. Os linfócitos T regulatórios (TReg) são células especializadas na supressão de respostas imunes superreativas como na infecção pelo HIV. **OBJETIVOS.** Verificar a concentração absoluta de linfócitos TReg durante o curso da infecção pelo HIV em pacientes em diagnóstico ou já em tratamento. **MATERIAIS E MÉTODOS.** Realizado com 50 indivíduos que procuraram espontaneamente um laboratório particular de Belém - Pará para realizar exames de quantificação de linfócitos T CD4+ e T CD8+ e carga viral (Grupos 2 e 3) ou somente hemograma (Grupo 1 - controle), no período de julho de 2018 a agosto de 2019. O Grupo 2 foi formado por pessoas que realizaram Reação em cadeia da Polimerase da Transcriptase Reversa em Tempo Real (RT-PCR) para HIV1/HIV2 em diagnóstico; e Grupo 3 formado por pessoas que realizaram RT-PCR para HIV1/HIV2 e já estavam em tratamento. **RESULTADOS.** No Grupo 1 observou-se mediana de idade de 56,5 anos e dependência estatística ($p = 0,00451$) entre os valores absolutos de Linfócitos T CD4+ e TReg. No Grupo 2 observou-se mediana de idade de 39,5 anos e dependência estatística ($p=0,00234$) entre valores absolutos de linfócito TReg baixos em pacientes com carga viral detectável alta. No Grupo 3 a mediana de idade foi de 40,5 anos e houve dependência estatística ($p = 0,00188$) entre os valores absolutos de Linfócitos T CD4+ e de Linfócitos TReg. **CONCLUSÃO.** Nossos dados sugerem que a terapia antirretroviral aumenta a quantidade de leucócitos totais e linfócitos T CD4+ em função, provavelmente, do aumento de linfócitos TReg.

Palavras-chave: Linfócitos T Regulatórios, Vírus da Imunodeficiência Humana, HIV₂

Terapia Antirretroviral de Alta Atividade

Abstract

INTRODUCTION. Regulatory T lymphocytes (TReg) are cells specialized in suppressing overactive immune responses such as in HIV infection. **OBJECTIVES.** To verify the absolute concentration of TReg lymphocytes during the course of HIV infection in patients undergoing

¹ Biomédico formado pelo Centro Universitário FIBRA, Belém, Pará, Brasil. Bolsista de Iniciação Científica, Universidade Federal do Pará. Laboratório de Patologia Clínica Dr Paulo C Azevedo, Belém, Pará, Brasil – matheushn97@gmail.com.

² Biomédico formado pelo Centro Universitário FIBRA, Belém, Pará, Brasil. Assessor Científico da Empresa Pro-Med Produtos Laboratoriais, Belém, Pará, Brasil – miralha.tiago@gmail.com.

³ Biomédica formada pelo Centro Universitário ESAMAZ, Belém, Pará, Brasil. Especialista em Microbiologia pela Universidade Federal do Pará. Laboratório de Patologia Clínica Dr Paulo C Azevedo, Belém, Pará, Brasil – aps17@gmail.com.

⁴ Biomédica formada pelo Centro Universitário FAMAZ, Belém, Pará, Brasil. Laboratório de Patologia Clínica Dr Paulo C Azevedo, Belém, Pará, Brasil – nilmaraslcpa@gmail.com.

⁵ Biomédico formado pela Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil. Doutor pela Faculdade de medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil. Professor Associado IV do Instituto de Ciências Biológicas da UFPA. Laboratório de Patologia Geral - Imunopatologia e Citologia da Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil - lcdbrito2@gmail.com.

diagnosis or already undergoing treatment. MATERIALS AND METHODS. Conducted with 50 individuals who spontaneously sought a private laboratory in Belém - Pará to perform tests to quantify CD4+ and T CD8+ lymphocytes and viral load (Groups 2 and 3) or just blood count (Group 1 - control), in the period of July 2018 to August 2019. Group 2 was formed by people who performed Real Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) for HIV1/HIV2 in diagnosis; and Group 3 formed by people who underwent RT-PCR for HIV1/HIV2 and were already undergoing treatment. RESULTS. In Group 1, a median age of 56.5 years and statistical dependence ($p = 0.00451$) between the absolute values of CD4+ T Lymphocytes and TReg were observed. In Group 2, a median age of 39.5 years and statistical dependence ($p=0.00234$) were observed between absolute values of low TReg lymphocytes in patients with high detectable viral load. In Group 3, the median age was 40.5 years and there was statistical dependence ($p = 0.00188$) between the absolute values of CD4+ T Lymphocytes and TReg Lymphocytes. CONCLUSION. Our data suggest that antiretroviral therapy increases the amount of total leukocytes and CD4+ T lymphocytes, presumably due to the increase in TReg lymphocytes.

Keywords: Regulatory T cells (Treg), human immunodeficiency virus, HIV, therapy

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é considerada o estágio final da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), momento no qual ocorre o comprometimento total do sistema imune do indivíduo, aumento do número de cópias virais e suscetibilidade franca a infecções oportunistas^{1,2,3,4,5}. Nesse sentido acredita-se que muito da evolução crítica do portador de HIV estaria associada a resposta regulada por linfócitos T regulatórios (TReg), que em alguns momentos pode contribuir para a manutenção da homeostase imune e condições fisiológicas do indivíduo e em outros aumentar a patogênese da doença, com redução da resposta celular imunomediada por linfócitos T CD4+ e do controle da viremia^{3,5,6,7,8}. Não estando, porém, ainda muito claro o papel exato dessas células no desfecho clínico da infecção^{9,10,11}.

Sabe-se, porém, que os linfócitos TReg representam uma população, de pequeno percentual, de linfócitos T CD4+ capazes de expressar os antígenos CD4+, CD25+ (cadeia α do receptor da IL-2) e o fator de transcrição Foxp3 (Forkhead Box P3), especializada na supressão de respostas imunes inadequadas (superreativas) e na manutenção da tolerância homeostática

durante o curso de diversas doenças^{5,8,9,10,11,12,13,14}.

Nesse sentido uma hipótese muito aceita por diversos autores é de que a elevação da concentração absoluta de linfócitos TReg durante o curso da infecção pelo HIV leva a uma diminuição da viremia do paciente e consequente aumento da concentração de linfócitos CD4+^{5,10,15,16}. Já para outros autores, porém, o aumento da concentração absoluta de linfócitos TReg parece prevenir a resposta imune exacerbada, o que pode favorecer a replicação do vírus e a supressão da resposta imune mediada por linfócitos T CD8+ HIV-específicas^{8,11,12,17}. Chen et al⁵ sugerem que a quantificação de linfócitos TReg em portadores de HIV é um potencial marcador de monitoramento e progressão da infecção.

Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a concentração absoluta de linfócitos TReg (CD4+CD25+FOXP3+) durante o curso da infecção pelo HIV em pacientes em diagnóstico, sem tratamento específico, e também que já se encontravam em tratamento e acompanhamento clínico.

Materiais e Métodos

Casuística

Estudo de caráter transversal e analítico realizado com indivíduos maiores de 18 anos em investigação diagnóstica, sem tratamento específico, ou



que já se encontravam em tratamento e acompanhamento clínico para infecção pelo HIV, e que procuraram de forma espontânea um laboratório particular de Belém - Pará para realizar exame de quantificação de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, carga viral para o HIV e hemograma, no período de julho de 2018 a agosto de 2019.

Segundo as características de cada indivíduo esses foram separados em 3 grupos assim descritos: Grupo 1 (controle), n=10, selecionados ao acaso, que realizaram apenas hemograma de rotina; Grupo 2, n=20, formado por amostras de pessoas que realizaram Reação em cadeia da Polimerase da Transcriptase Reversa em Tempo Real (RT-PCR) para HIV1/HIV2 e hemograma no mesmo dia, mas estavam fora de tratamento; e o Grupo 3, n=20, formado por amostras de pessoas que realizaram RT-PCR detectável para HIV1/HIV2 e hemograma no mesmo dia, mas já estavam em tratamento (independente do tempo).

Aspectos Éticos

Por se tratar de estudo sem contato direto dos pesquisadores com os sujeitos da pesquisa ou o uso de dados pessoais desses, além de sexo e idade, os pesquisadores comprometeram-se com a guardar sigilo dos dados obtidos através de assinatura de um Termo de Responsabilidade de Uso, Sigilo e Guarda de Dados junto à instituição responsável pela concessão dos dados. Situação prevista na Resolução N.º 466/2012 do Conselho Nacional de saúde, e fizeram a identificação deles apenas pelo uso da numeração própria do laboratório sede da pesquisa.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram analisados 107 pacientes, contudo, foram excluídos 57 casos estudados em função de não preencherem critérios mínimos como terem realizado RT-PCR e hemograma ao mesmo tempo no

dia do estudo, ou ainda a não existência de histórico do paciente em tratamento antirretroviral. Não foi estabelecido como critério de análise de dados o sexo do sujeito incluído nessa pesquisa. Foram incluídos no estudo sujeitos de ambos os sexos e de qualquer faixa etária.

Amostras Biológicas

Todas as amostras analisadas eram de sangue venoso e já estavam coletadas por método tradicional, em tubo contendo ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) como anticoagulante, com volumes de 4mL, para determinações do total absoluto de leucócitos (mil/mm³) e dos total absoluto (mil/mm³) e relativo (%) de linfócitos em contador eletrônico de células sanguíneas (BC-6800, Mindray®) respeitando as instruções do fabricante, quantificação de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ por citometria de fluxo, e obtenção da carga viral. Sendo esses dados apenas obtidos após consulta remota ao software de gestão laboratorial SOFTLAB, versão 1.9, para o período informado.

Em seguida essas mesmas amostras forma separadas e processadas, no final do dia, para a determinação da concentração de linfócitos T regulatórios (TReg) CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, por citometria de fluxo.

Determinação Absoluta de linfócitos TReg

Foi realizada utilizando-se 100µL de sangue total da amostra de cada indivíduo, em tubo individuais e próprios para citometria de fluxo, aos quais foram adicionados 5µL de anticorpos monoclonais de superfície marcados com os fluorocromos: anti-CD25⁺ FITC (isotiocianato de fluoresceína), anti-CD3⁺ PE (ficoeritrina) e anti-CD4⁺ PercP (complexo peridina-clorofil-proteína), e posterior incubação sob penumbra e à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, utilizando-se o kit BD IntraSure®



de permeabilização de membrana, foram acrescentados 100µL do reagente A ao tubo com amostras e incubação por 15 minutos à temperatura ambiente no escuro, depois foram adicionados 2mL de solução tampão (PBS), seguido de centrifugação das amostras por 3 minutos a 3000 rpm, e ressuspensão também em PBS. Posteriormente, foi adicionado 5µL do anticorpo monoclonal intracelular anti-FoxP3 marcado com o fluorocromo APC (alofocianina), mais 100µL do reagente B e nova incubação por 15 minutos à temperatura ambiente no escuro. Após este período foi adicionado 2mL de PBS, nova centrifugação por 3 minutos a 3000 rpm e nova ressuspensão das células em PBS. Todas as amostras foram então adquiridas no citometro de fluxo FACSCalibur® e análise dos dados através do software CellQuest Pro (BD Biosciences), após aquisição de 10.000 eventos.

Análise Estatística

Foram adotados métodos descritivos, não paramétricos como o Teste Exato de Fisher, e o teste de regressão linear pelo Teste de Correlação de Pearson através da utilização do software GraphPad Prism 5 (GraphPad, 2007). Sendo considerados os testes com valor significativo para $p \leq 0,05$.

Resultados

Foram analisados um total de 50 amostras de indivíduos de ambos os sexo e qualquer idade, divididas em três grupos: Grupo 1 (controle), $n=10$, formado por amostras de 5 homens e 5 mulheres, selecionados ao acaso, que realizaram hemograma de rotina e após a seleção da amostras foram submetidas a testes sorológicos, enzima-imunoensaio (ELISA), para o diagnóstico de anticorpos anti-HIV1/HIV2 e obtiveram resultado negativo; Grupo 2, $n=20$, formado por amostras de 5 mulheres e 15 homens que realizaram RT-PCR para HIV1/HIV2 e hemograma no mesmo dia, mas estavam fora de tratamento; e o Grupo 3, $n=20$, formado por amostras também de 5 mulheres e 15 homens que realizaram RT-PCR para HIV1/HIV2 e hemograma no mesmo dia, mas já estavam em tratamento (independente do tempo).

A mediana de idade dos indivíduos do Grupo 1 foi de 56,5 anos, de leucócitos totais foi de 7.690/mm³, de absoluto de Linfócitos T CD4⁺ foi de 2.950/mm³ e o absoluto de Linfócitos TReg foi de 323/mm³ (Tabela 1). Quanto a análise estatística observou-se apenas alta dependência estatística ($p = 0,00451$) entre os valores absolutos de Linfócitos T CD4⁺ e de Linfócitos TReg.

Tabela 1. Análise quantitativa de idade, total de leucócitos, de linfócitos T CD4⁺ e de Linfócitos TReg de indivíduos do Grupo 1, selecionados ao acaso, que realizaram hemograma de rotina e sorologia negativa para HIV1/HIV2 em um laboratório particular de Belém – Pará, no período de julho de 2018 a agosto de 2019.

	Idade	LT (mm ³)	CD4/CD3 (mm ³)	CD4/FoxP3 (mm ³)
Mín - Máx	17 - 96	4.280 - 8.890	1.818 - 4.468	88 - 783
Mediana	56,5	7.690	2.950	323
X ± DP	53,7 ± 24,8	7.089 ± 1.732,7	2.838 ± 853,1	360 ± 211,8

Legenda: Mín – Mínimo; Max – Maximo; X – valor médio; DP – Desvio Padrão; - LT – Leucócitos Totais; CD4/CD3 – Valores Absolutos de Linfócitos T CD4⁺; CD4/FoxP3 – Valores Absolutos de Linfócitos TReg.

Quanto as medianas observadas para o Grupo 2 observou-se que em relação a idade foi de 39,5 anos, de leucócitos totais de 6.220/mm³, de absoluto de Linfócitos T CD4⁺ de 1.524/mm³, de absoluto de

Linfócitos T CD8 de 804/mm³ e o absoluto de Linfócitos TReg foi de 21/mm³ (Tabela 2). Quanto a análise estatística não foi observada nenhuma dependência estatística entre os valores absolutos de leucócitos



totais, de Linfócitos T CD4⁺ ou T CD8⁺ em relação ao absoluto de Linfócitos T_{Reg}.

Em seguida analisamos, através do teste exato de Fisher, a correlação entre a carga viral detectável ou não-detectável como o aumento ou a diminuição dos valores absolutos de linfócito T_{Reg} para o

Grupo 2 (não tratados), onde observamos que houve diferença estatística (p=0,00234) entre os indivíduos com carga viral detectável alta e os valores absolutos de linfócito T_{Reg} baixos.

Tabela 2. Análise quantitativa de idade, total de leucócitos, de linfócitos T CD4⁺, de linfócitos T CD8⁺, Relação de Linfócitos T CD4/CD8, de Linfócitos T_{Reg} de indivíduos do Grupo 2 que tinham RT-PCR detectável para HIV1/HIV2 e hemograma no mesmo dia, mas estavam fora de tratamento, de um laboratório particular de Belém – Pará, no período de julho de 2018 a agosto de 2019.

	Idade	LT (mm ³)	CD4/CD3 (mm ³)	CD8/CD3 (mm ³)	Relação CD4/CD8	FoxP3/CD4 (mm ³)
Mín - Máx	21 - 74	4.990 – 15.560	718 - 4.390	177 – 1.811	0,22 – 1,78	4 - 512
Mediana	39,5	6.220	1.524	804	0,61	21
X ± DP	43,4 ± 14,6	6.634 ± 1.616,1	1.589 ± 854,1	731 ± 366,6	0,688 ± 0,433	47,2 ± 131

Legenda: Mín – Mínimo; Max – Maximo; X – valor médio; DP – Desvio Padrão; - LT – Leucócitos Totais; CD4/CD3 – Valores Absolutos de Linfócitos T CD4; CD8/CD3 – Valores Absolutos de Linfócitos T CD8; CD4/CD8 – Valores Absolutos da relação de Linfócitos T CD4 e T CD8; CD4/FoxP3 – Valores Absolutos de Linfócitos T_{Reg}.

Já em relação as medianas observadas para o Grupo 3 para idade foi de 40,5 anos, de leucócitos totais foi de 5.710/mm³, de absoluto de Linfócitos T CD4⁺ foi de 1.435/mm³, de absoluto de Linfócitos T CD8⁺ foi de 615/mm³ e o absoluto de Linfócitos T_{Reg} foi de

205/mm³ (Tabela 3). Quanto a análise estatística observou-se apenas moderada dependência estatística (p = 0,01351) entre os valores absolutos de leucócitos totais e de Linfócitos T_{Reg}, e ainda alta relação de dependência estatística (p = 0,00188) entre os valores absolutos de Linfócitos T CD4⁺ e de Linfócitos T_{Reg}.

Tabela 3. Análise quantitativa de idade, total de leucócitos, de linfócitos T CD4⁺, de linfócitos T CD8⁺, Relação de Linfócitos T CD4/CD8, de Linfócitos T_{Reg} de indivíduos do Grupo 3 que tinham RT-PCR detectável para HIV1/HIV2, hemograma no mesmo dia e já em tratamento antirretroviral, de um laboratório particular de Belém – Pará, no período de julho de 2018 a agosto de 2019. Pacientes HIV+ tratados com antirretroviral em reavaliação

	Idade	LT (mm ³)	CD4/CD3 (mm ³)	CD8/CD3 (mm ³)	Relação CD4/CD8	FoxP3/CD4 (mm ³)
Mín - Máx	22 - 76	4.310 – 9.050	174 - 2.344	239 – 1.103	0,27 – 1,85	20 - 887
Mediana	40,5	5.710	1.435	615	0,69	205
X ± DP	44,6 ± 14,7	5.889 ± 1.188,5	1.364 ± 491,4	576,8 ± 240,2	0,75 ± 0,375	246 ± 234,4

Legenda: Mín – Mínimo; Max – Maximo; X – valor médio; DP – Desvio Padrão; - LT – Leucócitos Totais; CD4/CD3 – Valores Absolutos de Linfócitos T CD4; CD8/CD3 – Valores Absolutos de Linfócitos T CD8; CD4/CD8 – Valores Absolutos da relação de Linfócitos T CD4 e T CD8; CD4/FoxP3 – Valores Absolutos de Linfócitos T_{Reg}.

Depois analisamos, também através do teste exato de Fisher, a existência de correlação entre a carga viral detectável ou

não-detectável como o aumento ou a diminuição dos valores absolutos de linfócitos T_{Reg} para o Grupo 3 (tratados),



onde observamos que não houve diferença estatística ($p=0,88889$) entre esses, sugerindo que para os indivíduos em tratamento a detecção ou não da carga viral não guarda relação com os valores absolutos de linfócitos TReg.

Discussão

Nesse estudo observou-se que os pacientes do grupo controle (grupo 1) e do grupo de portadores de HIV já em tratamento específico (Grupo 3) guardavam relação direta de dependência entre a quantidade de linfócitos T CD4+ e linfócitos TReg. Esse fato sugere que o aumento do total de leucócitos e de linfócitos T CD4+ em portadores de HIV é dependente do tratamento antirretroviral que, por sua vez, aumenta o quantitativo de linfócitos TReg.

Isso pode ser inferido indiretamente quando analisamos os resultados obtidos dos portadores de HIV ainda sem tratamento específico (Grupo 2), onde observamos que indivíduos com carga viral detectável alta e apresentam os valores absolutos de linfócito TReg baixos. Sugerindo que a demora em iniciar o tratamento antiretroviral pode comprometer negativamente a ação dos linfócitos TReg nesses pacientes.

Borrow¹, Chen et al⁵ e Kerveyan & Chakrabarti⁶ em seus estudos comentam que o HIV desenvolve mecanismos que parecem superar a atividade das células do sistema imune, permitindo, assim, a sua proliferação, de modo que, conforme a infecção evolui observa-se a depleção de linfócitos T CD4+, T CD8+, naive e TReg nos tecidos linfoides.

Especificamente em relação a função imunológica dos linfócitos TReg em portadores de HIV, porém, esse ainda parece controverso e os mecanismos subjacentes permanecem mal compreendido, mesmo que em alguns casos esses linfócitos TReg pareçam ser importantes no controle da imunopatologia da fase crônica da doença^{5,6,13,19}.

Wan et al¹³ e Veiga-Parga et al¹⁷, por exemplo, associam a frequência de linfócitos TReg à carga viral e progressão da doença em indivíduos infectados pelo HIV. Assim, para esses autores, o número absoluto de linfócitos TReg no sangue circulante de indivíduos infectados pelo HIV diminui tanto na fase aguda quanto na crônica com a progressão dos casos graves da doença, em comparação com os resultados de indivíduos saudáveis (controles).

Para Matavele Chissumba et al²⁰, Chen et al⁵ e Moreno-Fernandez, Presicce & Chougnet²², por sua vez, sugerem que na infecção crônica pelo HIV é possível encontrarmos um aumento relativo de linfócitos TReg, seja pela “relativa resistência” dessas células ao vírus ou por serem essas menos suscetíveis a apoptose^{8,23}.

Para outros autores^{6,12,13,19}, porém, esses linfócitos TReg na infecção aguda pelo HIV parecem prevenir a resposta imune exacerbada e controlando diretamente a replicação do vírus em células T CD4+. Enquanto que, na infecção crônica pelo HIV estas células pareçam favorecer a proliferação do vírus e a supressão da resposta de células T CD8+ HIV-específicas²⁴.

Schulze et al²⁵, por sua vez, reforçam a importância de se quantificar em valores absolutos o total de linfócitos TReg em portadores de HIV visto que, em seus estudos, o total absoluto dessas células aumentou significativamente com o início da terapia antiviral em todos os indivíduos infectados pelo HIV quando comparados aos controles. Fato que é corroborado por Roider et al¹¹ que sugerem fortemente que o quantitativo absoluto de linfócitos TReg pode ser um importante indicador de progressão da infecção pelo HIV. Esses dados são corroborados pelos nossos resultados onde observamos que indivíduos que já tinham iniciado o tratamento antirretroviral apresentavam valor absoluto



de linfócitos TReg maiores que os observados em pacientes ainda sem tratamento.

Conclusão

Nossos dados reforçam a observação de outros autores quanto ao fato de que o aumento absoluto de linfócitos

TReg em pacientes em terapia antirretroviral melhora o quantitativo de leucócitos totais e de linfócitos T CD4⁺ em portadores de HIV. Contudo, fica ainda evidente a necessidade de mais estudos que possam aprofundar o entendimento e a importância real da quantificação absoluta de linfócitos TReg no curso da infecção pelo HIV como método de acompanhamento clínico da infecção.

Referências Bibliográficas

1. Borrow P. Innate immunity in acute HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(5):353-363. doi:10.1097/COH.0b013e3283495996
2. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;26(38):541-566. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
3. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011; 6: 223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>.
4. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6825493. doi:10.1155/2017/6825493
5. Chen H, Ren C, Song H, Ma LL, Chen SF, Wu MJ, Zhang H, Xu JC, Xu P. Temporal and spatial characterization of negative regulatory T cells in HIV-infected/AIDS patients raises new diagnostic markers and therapeutic strategies. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(7):e23831. doi: 10.1002/jcla.23831.
6. Kervevan J, Chakrabarti LA. Role of CD4⁺ T Cells in the Control of Viral Infections: Recent Advances and Open Questions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):523. doi: 10.3390/ijms22020523.
7. Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, Sierra-Davidson K, Cutler S, Pertel T, Ranasinghe S, Lindqvist M, Davis I, Lane K, Rychert J, Rosenberg ES, Piechocka-Trocha A, Brass AL, Brenchley JM, Walker BD, Streeck H. HIV-specific cytolytic CD4 T cell responses during acute HIV infection predict disease outcome. *Sci Transl Med*. 2012;4(123):123ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3003165.
8. Mohr A, Atif M, Balderas R, Gorochoy G, Miyara M. The role of FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(1):24-35. doi: 10.1111/cei.13288.
9. Kleinman AJ, Sivanandham R, Pandrea I, Chougnet CA, Apetrei C. Regulatory T Cells As Potential Targets for HIV Cure Research. *Front Immunol*. 2018;13(9):734. doi: 10.3389/fimmu.2018.00734.
10. Pereira LMS, Gomes STM, Ishak R, Vallinoto ACR. Regulatory T Cell and Forkhead Box Protein 3 as Modulators of Immune Homeostasis. *Front Immunol*. 2017;8:605. doi: 10.3389/fimmu.2017.00605.
11. Roider J, Ngoepe A, Muenchhoff M, Adland E, Groll A, Ndung'u T, Kløverpris H, Goulder P, Leslie A. Increased Regulatory T-Cell Activity and Enhanced T-Cell Homeostatic Signaling



- in Slow Progressing HIV-infected Children. *Front Immunol.* 2019;10:213. doi: 10.3389/fimmu.2019.00213.
12. Rocco J, Mellors JW, Macatangay BJ. Regulatory T cells: the ultimate HIV reservoir? *J Virus Erad.* 2018;4(4):209-214.
13. Wan Z, Zhou Z, Liu Y, Lai Y, Luo Y, Peng X, Zou W. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection. *Scand J Immunol.* 2020;91(5):e12873. doi: 10.1111/sji.12873.
14. Caetano DG, de Paula HHS, Bello G, Hoagland B, Villela LM, Grinsztejn B, Veloso VG, Morgado MG, Guimarães ML, Côrtes FH. HIV-1 elite controllers present a high frequency of activated regulatory T and Th17 cells. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228745. doi: 10.1371/journal.pone.0228745.
15. Whiteside TL. Clinical Impact of Regulatory T cells (Treg) in Cancer and HIV. *Cancer Microenviron.* 2015 Dec;8(3):201-7. doi: 10.1007/s12307-014-0159-1.
16. Moreno-Fernandez ME, Rueda CM, Rusie LK, Chougnet CA. Regulatory T cells control HIV replication in activated T cells through a cAMP-dependent mechanism. *Blood.* 2011;117:5372–80. doi: 10.1182/blood-2010-12-323162
17. Veiga-Parga T, Sehrawat S, Rouse BT. Role of regulatory T cells during virus infection. *Immunol Rev.* 2013 Sep;255(1):182-96. doi: 10.1111/imr.12085.
18. Suchard MS, Mayne E, Green VA, Shalekoff S, Donniger SL, Stevens WS, Gray CM, Tiemessen CT. FOXP3 expression is upregulated in CD4T cells in progressive HIV-1 infection and is a marker of disease severity. *PLoS One.* 2010;5(7):e11762. doi: 10.1371/journal.pone.0011762.
19. Yero A, Shi T, Farnos O, Routy JP, Tremblay C, Durand M, Tsoukas C, Costiniuk CT, Jenabian MA. Dynamics and epigenetic signature of regulatory T-cells following therapy initiation in acute HIV infection. *EBioMedicine.* 2021;71:103570. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103570.
20. Matavele Chissumba R, Namalango E, Maphossa V, Macicame I, Bhatt N, Polyak C, Robb M, Michael N, Jani I, Kestens L. Helios + Regulatory T cell frequencies are correlated with control of viral replication and recovery of absolute CD4 T cells counts in early HIV-1 infection. *BMC Immunol.* 2017;18(1):50. doi: 10.1186/s12865-017-0235-7.
21. Presicce P, Orsborn K, King E, Pratt J, Fichtenbaum CJ, Chougnet CA. Frequency of circulating regulatory T cells increases during chronic HIV infection and is largely controlled by highly active therapy. *PLoS One.* 2011;6(12):e28118. doi: 10.1371/journal.pone.0028118.
22. Moreno-Fernandez ME, Presicce P, Chougnet CA. Homeostasis and function of regulatory T cells in HIV/SIV infection. *J Virol.* 2012;86(19):10262-10269. doi:10.1128/JVI.00993-12
23. Zhang ZN, Bai LX, Fu YJ, Jiang YJ, Shang H. CD4⁺IL-21⁺T cells are correlated with regulatory T cells and IL-21 promotes regulatory T cells survival during HIV infection. *Cytokine.* 2017;91:110-117. doi: 10.1016/j.cyto.2016.12.012.
24. Nikolova M, Wiedemann A, Muhtarova M, Achkova D, Lacabaratz C, Lévy Y. Subset- and Antigen-Specific Effects of Treg on CD8⁺ T Cell Responses in Chronic HIV Infection. *PLoS Pathog.* 2016;12(11):e1005995. doi: 10.1371/journal.ppat.1005995.
25. Schulze Zur Wiesch J, Thomssen A, Hartjen P, Tóth I, Lehmann C, Meyer-Olson D, Colberg K, Frerk S, Babikir D, Schmiedel S, Degen O, Mauss S, Rockstroh J, Staszewski S,



Khaykin P, Strasak A, Lohse AW, Fätkenheuer G, Hauber J, van Lunzen J. Comprehensive analysis of frequency and phenotype of T regulatory cells in HIV infection: CD39 expression of FoxP3+ T regulatory cells correlates with progressive disease. *J Virol.* 2011;85(3):1287-97. doi: 10.1128/JVI.01758-10.

Como citar este artigo:

Nascimento MH, Costa TM, Paixão APS, Mendes, NSLC, Brito Junior LC. A importância da quantificação absoluta de Linfócitos T Regulatórios (TREG) no curso da infecção pelo vírus HIV. *Rev. Aten. Saúde.* 2023; e20238817(73). doi <https://doi.org/10.13037/ras.vol73.e20238817>

