

Infeção Aguda pelo VIH: O Impacto da Instituição Precoce de Terapêutica Antirretroviral

Acute HIV Infection: The Impact of Early Antiretroviral Therapy

Ana Oliveira¹ (<https://orcid.org/0000-0002-9619-262X>), Tânia Ferreira¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2808-5918>), Margarida França² (<https://orcid.org/0000-0001-6299-3237>), Carlos Vasconcelos³ (<https://orcid.org/0000-0002-8073-5028>)

Resumo:

A infeção primária pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) parece configurar uma oportunidade única na preservação do *status* imunológico do doente, com consequente impacto na sobrevida e na prevenção da transmissão. É com base nessas premissas que a instituição de terapêutica antirretroviral nesta fase passou a ser recomendada pelas principais *guidelines* internacionais. Os autores apresentam um estudo retrospectivo sobre a infeção primária pelo VIH em termos epidemiológicos, clínicos e imunológicos, em doentes seguidos na consulta de Imunologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário do Porto. A instituição precoce de terapêutica antirretroviral em doentes com infeção primária pelo VIH foi prática nesta Unidade, em casos selecionados, mesmo antes das recomendações oficiais. Os resultados deste estudo estão de acordo com os estudos que vêm demonstrando benefício da instituição precoce de terapêutica, em termos de recuperação e preservação imunológica.

Palavras-chave: Antirretrovirais/uso terapêutico; Infecções por HIV/tratamento farmacológico.

Abstract:

Human immunodeficiency virus (HIV) primary infection appears to create a unique opportunity to preserve the patient immunologic state, with impact on survival and disease transmission. Based on that, antiretroviral therapy in this phase of the infection, is recommended by the most important international guidelines. Authors present a retrospective study about HIV primary infection with regard to epidemiological, clinical and immunologic aspects, in patients followed at Centro Hospitalar Universitário do Porto Clinical Immunology Unit consultation. Early antiretroviral therapy institution in HIV primary infection has been used in selected patients of this clinic, before official recommendation. Our results are

concordant with other studies that have been showing benefits from early treatment, in what concerns to immunological recovery and preservation.

Keywords: *Anti-Retroviral Agents/therapeutic use; HIV Infections/drug therapy.*

Introdução

A infeção primária ou infeção recente pelo VIH compreende os primeiros seis meses de infeção. Durante os primeiros dias, a denominada fase de eclipse, o vírus invade as células dendríticas TCD4+ no local do inóculo e depois os tecidos linfoides drenantes, com disseminação sistémica e estabelecimento de reservatórios, que constituem o problema essencial a obstar a cura.¹⁻³ Os 30 dias seguintes correspondem à fase de infeção aguda,^{1,4-6} durante a qual ocorre o pico de replicação do vírus,^{4,7} com duplicação da carga vírica a cada oito horas e morte de um grande número de células TCD4+,⁴ bem como aumento das células TCD8+, estas últimas na tentativa, ineficaz, de cumprir a sua função de luta antivírica. É devido a esta ativação do sistema imune que a infeção aguda é muitas vezes sintomática, denominando-se síndrome retroviral aguda (SRA).⁸ Manifesta-se na maioria das vezes de forma inespecífica e autolimitada, tipo síndrome mononucleose-like, o que torna difícil determinar com precisão a sua incidência,^{2,4,5,8} variando entre os 23% e os 97% entre séries.^{2,6,7,9-12} Por outro lado, pode apresentar-se como doença grave, com necessidade de hospitalização em 15% dos casos,⁹ sendo desconhecidos os fatores determinantes da gravidade da mesma.²

Nesta fase aguda, com virémias elevadas e desconhecimento do doente acerca do seu *status*, o risco de transmissão do vírus é muito elevado,^{1,4,8} chegando a ser, por ato sexual, 10 a 26 vezes mais elevado relativamente a doentes com infeção crónica não suprimidos.^{2,7} Alguns estudos sugerem que as infeções agudas são responsáveis por 50% de todas as novas infeções.² Esta informação mostra com clareza a necessidade de investimento sério e sustentado, a nível social e entre os profissionais de saúde, na identificação dos casos de infeção aguda.

As descobertas de que quer os i) “*elite controllers*” (EC), doentes que conseguem controlar intrinsecamente a replicação vírica, não apresentando deterioração imunológica

¹Interna de Formação Específica em Medicina Interna

²Assistente Hospitalar Graduada em Medicina Interna

³Chefe de Serviço em Medicina Interna - Unidade de Imunologia Clínica

Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.

DOI: 10.24950/O/194/20/4/2020

durante muitos anos mesmo na ausência de tratamento, apresentam cargas víricas mais baixas durante a IP,^{13,14} bem como os ii) “*post-treatment controllers*” (PTC), doentes que, tendo iniciado terapêutica antirretroviral (tARV) precocemente durante a fase aguda de infecção, com estabelecimento de um reservatório vírico extremamente reduzido, mantêm a supressão vírica mesmo após a interrupção da terapêutica (<50 cópias durante pelo menos 12 a 24 meses sem tARV),¹³⁻¹⁷ vieram levantar a hipótese de que a instituição precoce de tARV possa limitar a extensão do reservatório do vírus,^{7,8,13,14,18} contribuir para a preservação, ou pelo menos recuperação de forma mais rápida e robusta, da função imunológica,^{5,7,9,13,14,18} e reduzir o risco de disseminação da infecção,^{2,5-8,13,14,18,19} alterando a progressão da doença e retardando ou prevenindo a resistência do vírus à terapêutica.^{7,9,13,14,18} Contudo e, embora os resultados dos estudos não sejam completamente consensuais,⁴ este benefício parece ser perdido na maioria dos doentes quando a terapêutica é interrompida^{4,7} mesmo que isso possa ocorrer de forma mais lenta relativamente aos doentes que apenas iniciam terapêutica na fase crônica da doença. Permanecem por identificar os fatores que determinam a capacidade ou não de controlar a infecção após a interrupção da terapêutica.¹³

Assim, apesar de não estarem completamente esclarecidos os efeitos clínicos a longo prazo da terapêutica precoce e não haver evidência em relação à mortalidade, as *guidelines* europeias preconizam, desde 2013, a instituição de terapêutica na IP, o mais precocemente possível, independentemente da carga vírica e da contagem de CD4+, sobretudo na presença de SRA.^{4,6,7,9} Uma vez iniciada, a terapêutica deverá ser mantida indefinidamente.^{5,6,14}

Material e Métodos

Foi realizada a análise retrospectiva dos casos de IP por VIH nos doentes seguidos na UIC, entre Janeiro de 1996 e Dezembro de 2018.

De acordo com as orientações da European AIDS Clinical Society (EACS), foi considerada IP por VIH qualquer infecção comprovadamente adquirida nos últimos 6 meses, através da deteção do vírus ou das suas proteínas, com serologia negativa ou evolução de serologia negativa/indeterminada para positiva, acompanhada ou não de sinais e sintomas clínicos (SRA). Os critérios de inclusão, além da IP acima definida, foram: infecção pelo VIH1 e idade igual ou superior a 18 anos. Excluíram-se os casos de IP pelo VIH2 e doentes com *follow-up* inferior a 12 meses.

Os dados foram recolhidos dos processos clínicos em papel e eletrónicos dos doentes. Foi realizada a análise de dados demográficos, clínicos e imunológicos, tendo sido determinados carga vírica, contagem de células CD4+, CD8+ e relação CD4/CD8 em todos os doentes, no momento do diagnóstico, no momento da instituição da tARV e aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.

Tabela 1: Caracterização demográfica e epidemiológica da população do estudo.

Género masculino, % (n)	85 (29)
Idade, média (anos)	38,1 ± 15,0
Modo de transmissão	
Exposição sexual, % (n)	91 (31)
Heterossexual, % (n)	61 (19)
Homossexual, % (n)	39 (12)
Exposição parentérica, % (n)	9 (3)
Local do diagnóstico	
Consulta Externa, % (n)	35 (12)
Serviço de Urgência, % (n)	26 (9)
Internamento, % (n)	26 (9)
Cuidados de Saúde Primários, % (n)	12 (4)

A análise estatística foi feita com recurso ao Excel para *Windows*, versão Plus 16, nomeadamente percentagens, médias, medianas e respetivos desvio-padrão.

Resultados

Foram identificados 37 casos de IP, tendo sido excluídos três, uma IP por VIH-2 e dois casos por perda de *follow-up*.

As características epidemiológicas e demográficas dos doentes são apresentadas na Tabela 1. Mais de dois terços dos doentes são homens, com idades compreendidas entre os 17 e os 76 anos à data do diagnóstico. Os que desenvolveram SRA tinham idade superior aos que apresentaram IP assintomática (40,6 e 31,2 anos, respetivamente).

A vasta maioria (91%, n = 31) das infeções ocorreram por exposição sexual de risco, maioritariamente heterossexual.

Embora o diagnóstico tenha sido estabelecido maioritariamente em regime de Consulta Externa (35%, n = 12), a suspeita foi levantada no Serviço de Urgência, quer para os casos diagnosticados na Consulta, quer para os casos diagnosticados no Internamento.

O número de novos diagnósticos aumentou desde 2007, com diagnóstico de 3 novos casos a cada ano na maioria dos anos (Fig. 1).

Três quartos dos doentes (n = 25) apresentaram-se com SRA. As manifestações clínicas mais comuns foram febre (68%, n = 17), eritema cutâneo (48%, n = 12) e adenopatias (32%, n = 8). Laboratorialmente, os achados mais frequentes foram trombocitopenia (52%, n = 13), leucopenia (48%, n = 12) e elevação das transaminases (32%, n = 8). Outras manifestações menos frequentes incluíram síndrome constitucional, odinofagia, queixas dispépticas, mialgias, artralgias, ulcerações orais e genitais. Dois doentes apresentaram-se

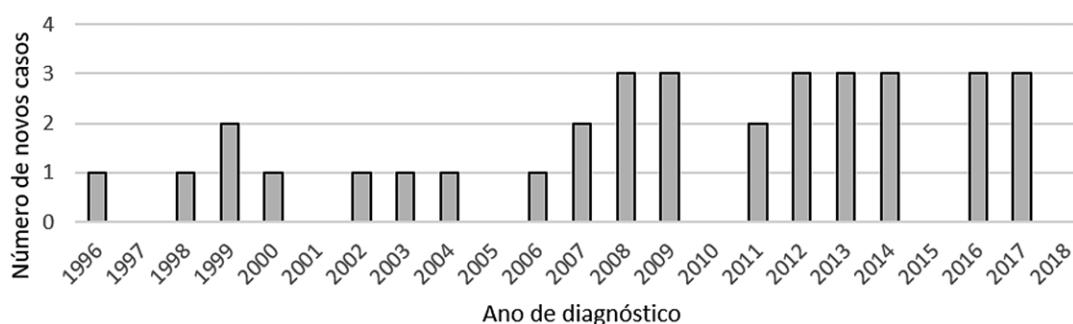


Figura 1: População do estudo.

com doença definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), um caso de pneumocistose (206 CD4/mm^3 , 12%) e um caso de candidíase esofágica (177 CD4/mm^3 , 17%); dois doentes apresentaram-se com meningite asséptica (186 e 277 CD4/mm^3 , 13 e 21% respetivamente).

Quatro (12%) doentes estavam coinfectados com vírus da hepatite B (VHB), nove (27%) com vírus da hepatite C (VHC) e cinco doentes (15%) tinham sífilis atual ou passada.

Em média, a contagem inicial de CD4 foi de 445 células/mm^3 ($177\text{-}1206$), a relação $\text{CD4/CD8}=0,7$ ($0,04\text{-}3,9$) e a carga vírica de 3×10^6 cópias/mL ($9180\text{-}10 \times 10^6$). Cerca de 12% ($n = 4$) dos doentes tinham menos de 200 CD4/mm^3 , 35% ($n = 12$) menos de 350 CD4/mm^3 e 74% ($n = 25$) menos de 500 CD4/mm^3 na altura do diagnóstico; 15% ($n = 5$) dos doentes apresentavam $\text{CD4} \leq 14\%$. Os doentes com SRA apresentaram em média contagens de células CD4 mais baixas ($= 427$) em relação aos doentes assintomáticos ($= 488$) e cargas víricas mais altas ($4,4 \times 10^6$ contra $0,1 \times 10^6$ em doentes assintomáticos) (Tabela 2).

A tARV foi iniciada em média 18 meses (0-96 meses, mediana 2 meses) após o diagnóstico da infeção aguda; foi iniciada no primeiro mês após o diagnóstico em 44% ($n = 15$) dos casos, e nos 11 meses seguintes em mais 7 casos, perfazendo um total de 62% ($n = 21$) dos doentes a iniciar tARV durante o primeiro ano após o diagnóstico. Entre os doentes com menos de 350 CD4/mm^3 , quatro (33%) não iniciaram terapêutica durante o primeiro mês e apenas um (8%) não iniciou terapêutica no primeiro ano. O intervalo máximo entre diagnóstico e instituição terapêutica foi de 96 meses. Em nove doentes (26%) foi feita intensificação terapêutica (quatro fármacos), uma delas grávida e os restantes com SRA. Em 8 doentes (36%) foi iniciada tARV durante a fase aguda mesmo antes das recomendações o preconizarem.

Os que iniciaram tARV precocemente tiveram recuperação imunológica mais rápida (contagem CD4 mais elevada e relação $\text{CD4/CD8} > 1$ – Figs 2 e 3) e alcançaram carga vírica indetetável mais precoce e sustentadamente (Fig. 4), com diferenças logo a partir dos três meses.

Cinco doentes evoluíram para SIDA (Kaposi sistémico, meningite tuberculosa a *Mycobacterium tuberculosis*,

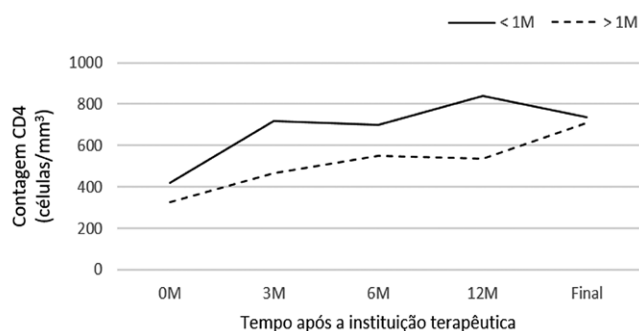


Figura 2: Evolução da contagem de CD4 em doentes que iniciaram terapêutica menos ou mais de 1 mês, após o diagnóstico de infeção pelo VIH.

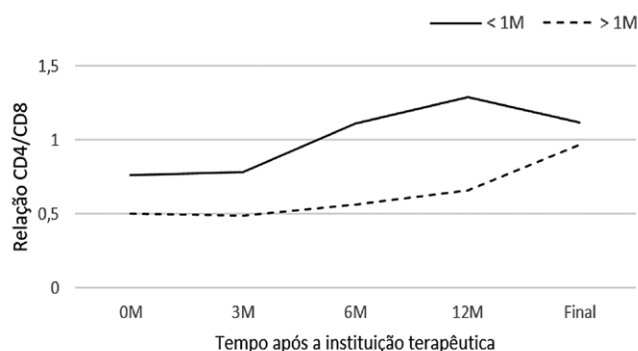


Figura 3: Evolução da relação CD4/CD8 em doentes que iniciaram terapêutica menos ou mais de 1 mês, após o diagnóstico de infeção pelo VIH.

tuberculose ganglionar, pneumocistose e encefalopatia VIH) entre dois e oito anos após o diagnóstico: três tinham abandonado a tARV (após um, três e 12 meses) e dois iniciaram-na mais de um ano após o diagnóstico. Três destes cinco doentes tiveram uma infeção primária sintomática; apenas um apresentava mais de $500/\text{mm}^3$ CD4 na altura do diagnóstico, doente que faleceu ao final de dois anos com Kaposi sistémico (um dos que abandonou a terapêutica).

Faleceram quatro doentes durante o *follow-up*, um por doença oportunista e os outros por causas não relacionadas com a infeção; a sobrevida média destes doentes foi de 9,5

Tabela 2: Caracterização imunológica inicial (contagem de CD4) carga vírica, apresentação com SRA ou SIDA, evolução com SIDA e morte da população do estudo.

	CD4 (Céls/mm ³)	CD4 (%)	CV (cópias x10 ³ /mm ³)	SRA	SIDA à apresentação	Evolução com SIDA	Morte
1	786	16	1400	-	-	-	-
2	278	30	151	-	-	-	-
3	188	24	10000	-	-	-	-
4	671	40	9	+	-	-	-
5	459	33	2220	-	-	-	-
6	393	24	12	+	-	Tuberculose ganglionar	-
7	186	13	7000	-	-	-	-
8	912	26	480	-	-	-	-
9	497	33	15	-	-	-	-
10	460	27	733	+	-	-	-
11	392	12	5750	-	-	-	-
12	582	14	43	-	-	-	-
13	468	26	20	-	-	-	-
14	410	30	42	+	-	-	-
15	295	62	10000	-	-	-	-
16	392	29	17	+	-	Meningite tuberculosa a <i>Mycobacterium tuber- culosis</i>	-
17	177	16	10000	-	-	-	-
18	278	21	10000	-	-	-	-
19	462	27	9	+	-	-	-
20	641	51	81	-	-	-	-
21	277	21	37	-	-	Pneumocistose	-
22	1206	27	201	-	-	-	-
23	563	14	89	+	-	Kaposi sistémico	+
24	652	28	29	+	-	-	+
25	464	33	47	+	-	-	+
26	270	17	500	-	-	-	+
27	188	24	10000	-	Candídiase esofágica	-	-
28	206	12	10000	-	-	-	-
28	510	30	42	+	Pneumocistose	-	-
30	755	36	10000	-	-	-	-
31	206	12	10000	-	-	-	-
32	358	16	15	-	-	Encefalopatia VIH	-
33	248	7	7720	-	-	-	-
34	414	28	74	-	-	-	-

CV: carga vírica; SRA: síndrome retroviral agudo; SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida.

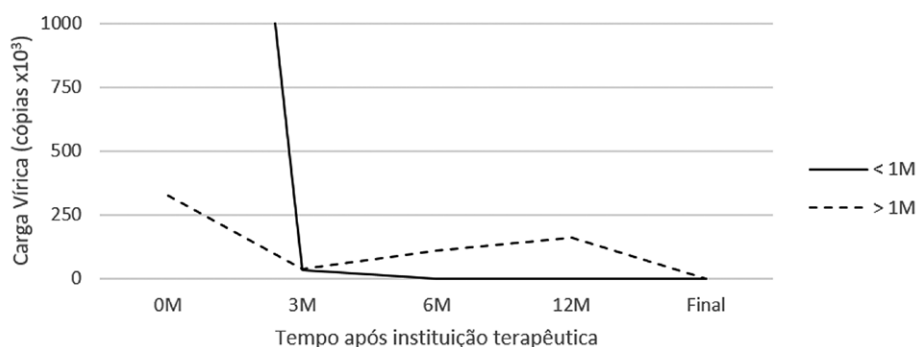


Figura 4: Evolução da carga vírica em doentes que iniciaram terapêutica menos ou mais de 1 mês, após o diagnóstico de infecção pelo VIH.

anos. Só um doente teve IP sintomática, três iniciaram terapêutica no primeiro ano, dois deles já com diagnóstico de SIDA.

Discussão/Conclusão

Evidência crescente sugere que a IP pelo VIH constitui uma oportunidade ímpar na otimização do controlo da transmissão da doença e do prognóstico a longo prazo. Como tal, é necessário um elevado índice de suspeição, de forma a maximizar o número de diagnósticos de VIH em fase aguda. Tal como descrito em estudos prévios,⁹ a principal forma de transmissão foi o contacto sexual de risco, o que torna de máxima importância questionar a sua existência em doentes com clínica compatível com SRA, nomeadamente síndrome mononucleose-like ou gripal. De facto, a maioria dos doentes apresentou infecção sintomática, sendo que as manifestações clínicas mais comuns foram as habitualmente descritas na literatura.⁷ De notar que em 10%⁷ a 25%¹⁰ dos casos a IP pode manifestar-se com condições incluídas nas categorias B e C da classificação do CDC, sendo que no nosso coorte essa incidência rondou os 15% (n = 5). O envolvimento neurológico está descrito em até um quarto dos doentes,⁷ tendo ocorrido em cerca de 6% (n = 2) da amostra.

Tal como previamente reportado,^{11,20} a maioria dos casos foi diagnosticada em homens, apesar de a transmissão ter ocorrido sobretudo através de relações heterossexuais, ao contrário do que descrevem outros estudos.²⁰ Isto poderá refletir a incidência crescente da infecção VIH que se tem verificado em heterossexuais, a par de um acréscimo do número de infeções em homens que têm sexo com homens (INSA 2018).

Apesar de se tratar de uma síndrome autolimitada a algumas semanas, a SRA parece ser um marcador prognóstico na progressão da infecção VIH,^{2,7,9} com duração mais longa e maior gravidade de sintomas a predizerem progressão mais rápida e pior evolução.^{2,7,11} Isto poderá refletir o facto de doentes mais sintomáticos apresentarem habitualmente cargas víricas mais elevadas e contagens de CD4 mais baixas.^{9,14,20} Na nossa amostra, os doentes sintomáticos

apresentaram de facto maior carga vírica e menor contagem de CD4, não tendo, contudo, apresentado pior prognóstico relativamente a doentes assintomáticos. A prática de iniciar tARV na infecção primária, mesmo antes do oficialmente recomendado, poderá ter sido determinante nesta evolução. De notar que nesta nossa população, mesmo na caracterização final, os dois grupos não igualaram as contagens de CD4 e nenhum dos doentes que iniciaram terapêutica mais tarde chegou a atingir relação CD4/CD8 normal. Para além disso, o início precoce da terapêutica esteve associado a cargas víricas indetetáveis durante mais tempo e de forma mais consistente, portanto com menor risco de transmissão.

Apesar de se tratar de um estudo retrospectivo com uma população reduzida, estes resultados vêm apoiar a importância do diagnóstico precoce da infecção pelo VIH e da imediata instituição terapêutica para a preservação do *status* imunológico e consequente melhoria na sobrevida.

Agradecimentos

Dra. Fernanda Almeida, Prof. Dra. Isabel Almeida. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Ana Oliveira – oliveira.anamp@gmail.com

Interna de Formação Específica em Medicina Interna

Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO

Received / Recebido: 18/09/2020

Accepted / Aceite: 13/11/2020

Publicado / Published: 18 de Dezembro de 2020

REFERÊNCIAS

- Ambrosioni J, Nicolas D, Sued O, Agüero F, Manzardo C, Miro JM. Update on antiretroviral treatment during primary HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 ;12:793-807. doi: 10.1586/14787210.2014.913981.
- Yerly S, Hirschel B. Diagnosing acute HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:31-41.
- Nishimura Y, Martin MA. The acute HIV infection: implications for intervention, prevention and development of an effective AIDS vaccine. *Curr Opin Virol.* 2011;1:204-10. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.007.
- Self WH. Acute HIV Infection: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Emerg Med Clin N Am.* 2010; 28: 381-92.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV – Considerations for Antiretroviral Use in Special Patient Populations: Acute and Recent (Early) HIV Infection. 2018. [consultado Maio 2019] Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/brief-html/1/adult-and-adolescent-arv/20/acute-and-recent--early--hiv-infection>
- European AIDS Clinical Society. Linhas Orientadoras. Versão 9.0. Outubro 2017. [consultado Maio 2019] Disponível em: <https://www.eacsociety.org/>
- Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV infection: clinical presentation, testing, and treatment. *Curr Infect Dis Resp.*2017; 19:37. doi: 10.1007/s11908-017-0588-3.
- Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med.* 2016;374:2120-30. doi: 10.1056/NEJMoa1508952.
- MacNeal RJ, Dinulos JG. Acute Retroviral Syndrome. *Dermatol Clin.* 2006; 24:431-8.
- Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Günthard HF. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1013-21. doi: 10.1093/cid/civ398.
- Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, Fletcher JLK, Kroon E, Schuetz A, et al. Acute Retroviral Syndrome Is Associated With High Viral Burden, CD4 Depletion, and Immune Activation in Systemic and Tissue Compartments. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1540-9. doi: 10.1093/cid/cix1063.
- Richey LE, Halperin J. Acute Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Med Sci.* 2013;345:136-42.
- Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecoux C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003211. doi: 10.1371/journal.ppat.1003211.
- Rouzioux C, Hocqueloux L, Sáez-Cirión A. Posttreatment controllers: what do they tell us? *Curr Opin HIV AIDS.* 2015; 10:29-34.
- Lee EY, Yue FY, Jones RB, Lo C, Sheth P, Hycza MD, et al. The impact of CCL3L1 copy number in an HIV-1-infected white population. *AIDS.* 2010;24:1589-91. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283398294.
- Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M, Ghosn J, Sannes M, et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Arch Intern Med.* 2012;172:1252-5. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2719.
- Fidler S, Olson AD, Bucher HC, Fox J, Thornhill J, Morrison C, et al. Virological Blips and Predictors of Post Treatment Viral Control After Stopping ART Started in Primary HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:126-33. doi: 10.1097/QAI.0000000000001220.
- Hoening M, Braun DL, Kouyos R, Günthard HF, Little SJ. Evaluation of the Predictive Potential of the Short Acute Retroviral Syndrome Severity Score for HIV-1 Disease Progression in Individuals With Acute HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:e114-e117. doi: 10.1097/QAI.0000000000001263.
- Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis.* 2013;208:1202-11. doi: 10.1093/infdis/jit311.
- Socias ME, Sued O, Laufer N, Lázaro ME, Mingrone H, Pryluka D, et al. Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:40. doi: 10.1186/1758-2652-14-40.