

José Leandro de Andrade Santos
Maria Carolina dos Santos Guedes
Rafael Lima Guimarães
Wlisses H. Veloso de Carvalho Silva

ORGANIZADORES



Série Livro-Texto



Quatro décadas da pandemia de HIV/aids

José Leandro de Andrade Santos
Maria Carolina dos Santos Guedes
Rafael Lima Guimarães
Wlisses H. Veloso de Carvalho Silva

ORGANIZADORES

Quatro décadas da pandemia de HIV/aids

Universidade Federal de Pernambuco

Reitor: Alfredo Macedo Gomes

Vice-Reitor: Moacyr Cunha de Araújo Filho

Pró-Reitoria de Graduação

Pró-Reitora: Magna do Carmo Silva

Diretora: Fernanda Maria Ribeiro de Alencar

Editora UFPE

Diretor: Junot Cornélio Matos

Vice-Diretor: Diogo Cesar Fernandes

Editor: Artur Almeida de Ataíde

Comitê de avaliação

Adriana Soares de Moura Carneiro, Ana Célia Oliveira dos Santos, Andressa Suely Saturnino de Oliveira, Arquimedes José de Araújo Paschoal, Assis Leão da Silva, Ayalla Camila Bezerra dos Santos, Chiara Natercia Franca Araujo, Deyvylan Araujo Reis, Djailton Cunha, Flavio Santiago, Hyana Kamila Ferreira de Oliveira, Isabel Cristina Pereira de Oliveira, Jaqueline Moura da Silva, Jorge Correia Neto, Keyla Brandão Costa, Luciana Pimentel Fernandes de Melo, Márcia Lopes Reis, Márcio Campos Oliveira, Márcio Vilar França Lima, Maria Aparecida Silva Furtado, Maria da Conceição Andrade, Michela Caroline Macêdo, Rodrigo Gayger Amaro, Rosa Maria Oliveira Teixeira de Vasconcelos, Shirleide Pereira da Silva Cruz, Tânia Valéria de Oliveira Custódio, Waldireny Caldas Rocha

Editoração

Revisão de texto: Amauri Soares da Silva Júnior

Projeto gráfico: Ildembergue Leite

Diagramação: Caio Pessoa

Catálogo na fonte

Bibliotecária Kalina Ligia França da Silva, CRB4-1408

- Q2 Quatro décadas da pandemia de HIV/aids [recurso eletrônico] / organizadores : José Leandro de Andrade Santos... [et al.]. – Recife : Ed. UFPE, 2023 (Série Livro-Texto)
- Vários autores.
Inclui referências.
ISBN 978-65-5962-202-3 (online)
1. HIV (Vírus) – História. 2. AIDS (Doença) – História. 3. AIDS (Doença) – Epidemiologia. 4. AIDS (Doença) – Tratamento. 5. Soropositividade para HIV. I. Santos, José Leandro de Andrade (Org). II. Título da série.

362.1969792

CDD (23.ed.)

UFPE (BC2023-062)

Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.



SÉRIE LIVRO-TEXTO

A Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pautada pelos princípios da democracia, da transparência, da qualidade e do compromisso social, assume a Educação Superior como um bem público e um direito de todas e todos. Nesse sentido, estimula a melhoria das condições do trabalho docente, a inserção de metodologias de ensino inovadoras e a articulação dos conhecimentos teóricos e práticos nas diferentes áreas do saber como instrumentos de promoção de uma formação científica, humanística e artística que prepare nossos estudantes para a intervenção na realidade, segundo o compromisso com o desenvolvimento integral e sustentável, a equidade e a justiça social. Assim, a UFPE, por intermédio da Pró-Reitoria de Graduação e da Editora UFPE, oferta à comunidade acadêmica e à sociedade mais uma seleção da Série Livro-Texto, com o objetivo de contribuir para a formação da biblioteca básica do estudante de graduação e para a divulgação do conhecimento produzido pelos docentes desta Universidade. Os 34 livros selecionados para esta coleção, que contemplam diferentes áreas do saber, foram aprovados segundo as condições estabelecidas no Edital 14/2021 (Edital simplificado de incentivo à produção e publicação de livros digitais

Prograd/Editora UFPE) e representam o esforço de discentes (de graduação e pós-graduação) e servidores (docentes e técnicos) e da gestão da Universidade em prol da produção, sistematização e divulgação do conhecimento, um de seus principais objetivos.

Alfredo Macedo Gomes

Reitor da UFPE

Moacyr Cunha Araújo Filho

Vice-Reitor da UFPE

Magna do Carmo Silva

Pró-Reitora de Graduação (Prograd)

Fernanda Maria Ribeiro de Alencar

Diretora da Prograd

SUMÁRIO

1. Histórico do HIV e da aids 8
2. Origem do HIV e da epidemia da aids 13
3. Classificação e diversidade do HIV 17
4. Estrutura biológica do HIV-1 23
5. Ciclo de replicação viral 27
6. Transmissão 32
7. Patogênese 38
8. Medidas profiláticas 42
9. Diagnóstico do HIV-1 49
10. Estratégias vacinais 54

- 11. Antirretrovirais e TARV 64
- 12. Respostas à TARV 72
- 13. Recuperação imunológica durante a TARV 79
- 14. Estratégias de erradicação do vírus no organismo 85
- 15. Epidemiologia e o cenário atual da pandemia 92
- 16. Perspectivas e desafios 97
- 17. Apêndice: linha do tempo do HIV e da aids 103

1.

Histórico do HIV e da aids

Embora casos esporádicos da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) tenham ocorrido nas décadas de 50 e 60, sugere-se que a epidemia tenha iniciado no final dos anos 70 de forma silenciosa e despercebida, período no qual Estados Unidos, Haiti e África Central apresentavam os primeiros casos da doença. Até o começo da década de 80, não se sabia como as pessoas teriam adquirido o patógeno ou desenvolvido a doença. O agente etiológico ainda era desconhecido e a transmissão não era acompanhada por sinais ou sintomas perceptíveis (AVERT, 2022; IOC, 2007; MANN; CHIN, 1988).

Em junho de 1981, surgiram alguns casos de uma rara infecção pulmonar causada pelo fungo *Pneumocystis carinii* (atual *P. jirovecii*), que acometeu cinco jovens homens que faziam sexo com outros homens, previamente saudáveis, em Los Angeles. Esses casos marcaram oficialmente o que viria a ser conhecido como epidemia da aids. No mesmo ano, foi reportada a mesma infecção pulmonar em usuários de drogas injetáveis, mas que não apresentavam histórico de sexo com outros homens. Nesse período, Nova York e Califórnia registraram casos de homens *gays* apresentando pneumonia por *P.*

carinii e um agressivo câncer de pele chamado de sarcoma de Kaposi. Essas patologias indicavam uma deficiência do sistema imune desses pacientes, que até então afetava principalmente homens que faziam sexo com outros homens. Devido a esse fato, a doença foi definida inicialmente como deficiência imune relacionada a *gays* (grid, do inglês *gay-related immune deficiency*) (CDC, 1981a, 1981b; HYMES, 1981; MASUR, 1981).

Contudo, em meados de 1982, a doença foi reportada em pacientes hemofílicos e haitianos, o que, inclusive, induziu muitos a acreditarem que ela teria sido originada no Haiti. Desde então, surgiram casos de infecções oportunistas em indivíduos homens que faziam sexo com outros homens (anteriormente chamados de “homossexuais”), heroinômanos (usuários de drogas injetáveis, principalmente heroína), hemofílicos, haitianos e *hookers* (do inglês, profissionais do sexo), e, assim, adota-se temporariamente o termo “Doença dos 5 H”. Com esses acontecimentos, foi sugerida a hipótese de que o agente causador, até então desconhecido, era transmitido por contato sexual, sangue ou materiais contaminados por fluidos corporais (CDC, 1982a, 1982b; IOC, 2007).

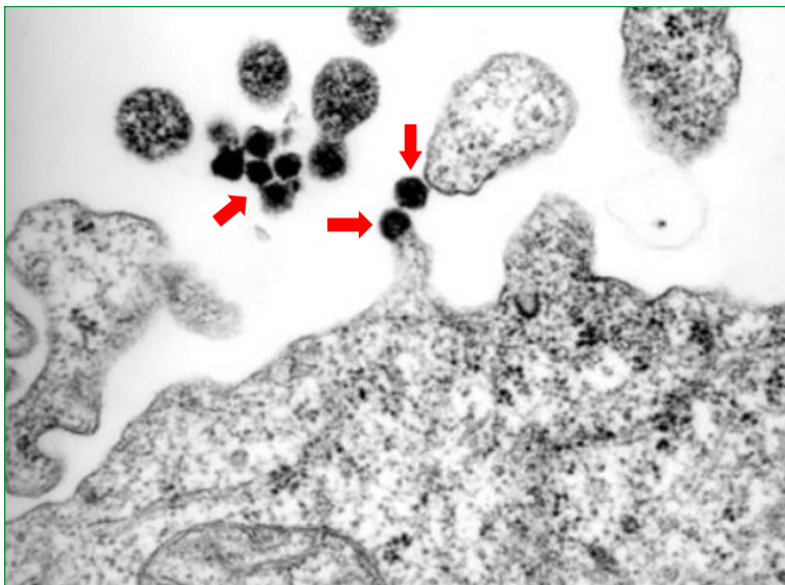
No final de 1982, o *Center for Disease Control* (CDC) dos Estados Unidos nomeou essa nova doença de síndrome da imunodeficiência adquirida (*aids*, sigla em inglês), e a partir de então a comunidade científica voltou suas pesquisas para elucidar as muitas dúvidas sobre a doença. Nesse período, o CDC publicou também que a *aids* era de fato transmissível por um agente infeccioso (ainda desconhecido) que debilitava o sistema imune lentamente, e, portanto, só após algum tempo no organismo, o indivíduo desenvolvia a doença. Enquanto isso, o vírus já havia se espalhado por vários países, infectando milhares de pessoas. Os Estados Unidos registravam cerca de três mil casos e mais de 1200 óbitos, enquanto o Brasil, Canadá, Austrália e os países europeus reportavam seus primeiros casos de *aids*. No ano seguinte, surge a primeira notificação em criança e os primeiros casos registrados em mulheres e profissionais de saúde, sugerindo que a doença podia ser transmitida também por via heterossexual e de mãe para filho (transmissão vertical) (HIV.GOV, 2020; CDC, 1982c; IOC, 2007).

O agente causador da aids só veio ser descrito em meados de 1983, como um novo retrovírus, quando foi primeiramente isolado a partir de células linfocitárias de pacientes com quadro de deficiência na resposta imune e apresentando doenças oportunistas severas, principais sintomas da aids. O isolamento do vírus foi realizado por dois grupos de pesquisa, um liderado por Luc Montagnier e sua colega Françoise Barré-Sinoussi, do Instituto Pasteur na França, sendo denominado de vírus associado à linfadenopatia (LAV, sigla em inglês). Outro grupo, coordenado por Robert Gallo, do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos, nomeou o novo retrovírus de vírus T-linfotrófico humano tipo III (HTLV-III, sigla em inglês). Apenas em meados de 1986, o vírus causador da aids foi oficialmente nomeado como vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla em inglês) pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 1983; CASE, 1986; GALLO *et al.*, 1983).

Em 1987, no Instituto Oswaldo Cruz (IOC), pesquisadores isolaram pela primeira vez no Brasil e na América Latina o vírus HIV do tipo I (HIV-1) (figura 1). Tal fato permitiu a inserção do Brasil no cenário mundial de pesquisas em HIV/aids. Nesse mesmo ano, a Assembleia Mundial de Saúde e a Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceram 1º de dezembro como o Dia Mundial de Luta contra a aids. Essa data tem como objetivo promover a conscientização acerca da doença bem como suas formas de prevenção e tratamento (AVERT, 2022; IOC, 2007).

A autoria da descoberta do agente causador da aids (o HIV) foi foco de grande disputa entre dois importantes pesquisadores: Luc Montagnier (França) e Robert Gallo (EUA). Isso causou muita controvérsia, que se intensificou devido o viés econômico e político associado aos royalties dos testes de infecção. Como uma solução provisória diplomática, em 1987, Estados Unidos e França assinaram um compromisso que definiu Gallo e Montagnier como “codescobridores” do HIV. Contudo, o desfecho dessa disputa ocorreu apenas vinte anos depois, com a entrega do Prêmio Nobel de Medicina a Luc Montagnier e sua colega Françoise Barré-Sinoussi em 2008, sem qualquer menção a Robert Gallo (AIDS. GOV, 2020; BAZELL, 2008).

FIGURA 1. | Microscopia eletrônica do primeiro isolado de HIV-1 obtido na América Latina e no Brasil em 1987.



As setas em vermelho indicam as partículas virais.

Fonte: adaptado do IOC (2007).

Referências

AVERT. *HIV Timeline*. Disponível em: <https://timeline.avert.org/?531/North-America%E2%80%99s-first-AIDS-case>. Acesso em: 20 jul. 2022.

BARRÉ-SINOSSI, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, [s. l.], v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.

BAZELL, R. Dispute behind Nobel Prize for HIV research. *NBC News*, 2008. Disponível em: <https://www.nbcnews.com/id/wbna27049812>. Acesso em: 21 nov. 2022.

CASE, K. Nomenclature: Human immunodeficiency virus. *Annals of Internal Medicine*, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 133, 1986.

CDC. *Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. Morbidity and Mortality Weekly Report*, [s. l.], v. 31, p. 1-3, 1981a.

CDC. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men-- New York City and California. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [s. l.], v. 30, n. 25, p. 305-308, 3 jul. 1981b.

CDC. Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [s. l.], v. 31, n. 26, p. 353-354, 1982a.

CDC. Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [s. l.], v. 31, n. 27, p. 365-367, 1982b.

CDC. Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) --United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [s. l.], v. 31, n. 37, p. 507-508, 1982c.

GALLO, R. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, [s. l.], v. 220, n. 4599, p. 865-867, 1983.

HIV.GOV. *A Timeline of HIV/AIDS*. Minority HIV/AIDS Fund. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>. Acesso em: 3 abr. 2020.

HYMES, K. B. et al. Kaposi's sarcoma in homosexual man: A report of eight cases. *The Lancet*, [s. l.], v. 2, n. 8247, p. 598-600, 1981.

IOC. *A epidemia da AIDS através do tempo*. FIOCRUZ/Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <https://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo.html>. Acesso em: 12 set. 2022.

MANN, J. M.; CHIN, J. AIDS: A Global Perspective. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 319, p. 302-303, 1988.

MASUR, H. et al. An Outbreak of community acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 305, n. 24, p. 1431-1438, 1981.

2.

Origem do HIV e da epidemia da aids

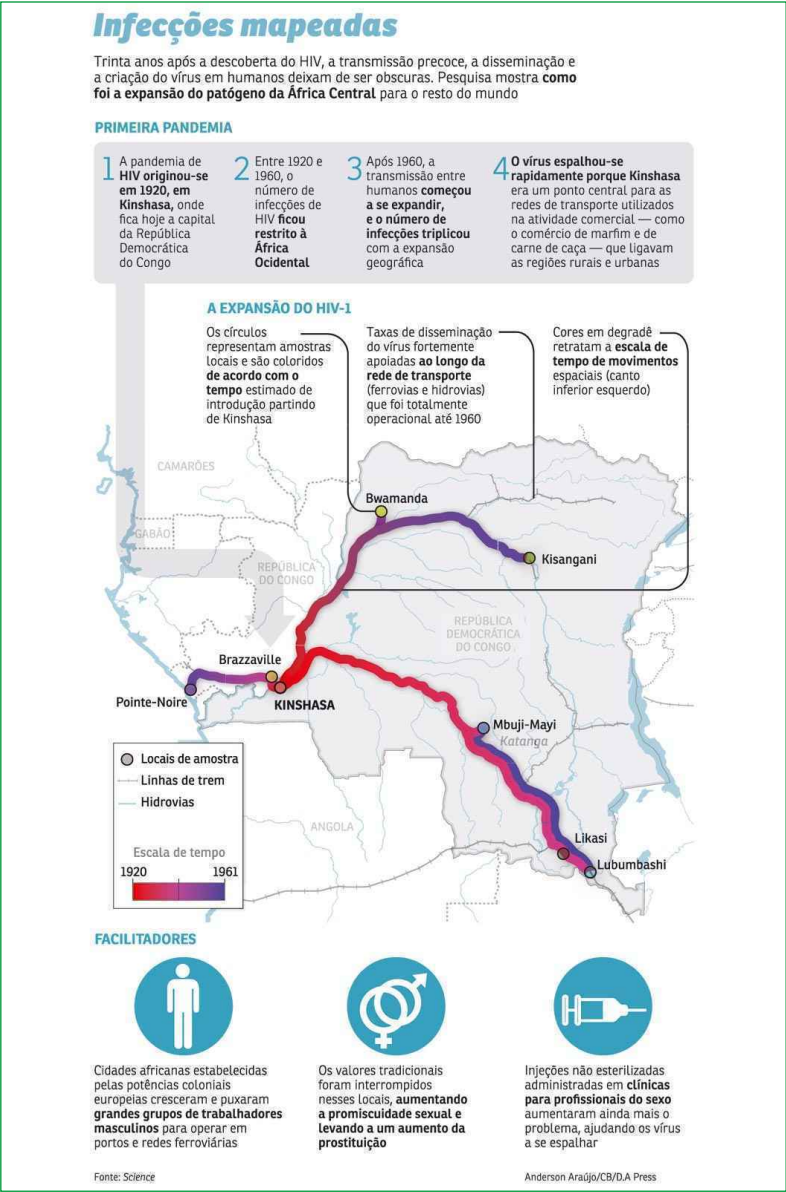
Em 1999, um grupo de pesquisadores encontrou uma cepa viral, chamada de vírus da imunodeficiência símia (SIV, sigla em inglês), que infectava chimpanzés e apresentava-se geneticamente quase idêntica ao HIV. Essa evidência levou os pesquisadores a sugerirem que os chimpanzés fossem a fonte da infecção do HIV em humanos. A teoria mais aceita atualmente é que essa transmissão zoonótica (*spillover*) tenha ocorrido durante os processos de caça dos chimpanzés no final do século XIX para o início do século XX, na África Central. Portanto, o SIV foi provavelmente transmitido para humanos por meio de contato de fluidos do chimpanzé com sangue humano durante a caça, captura e tratamento da carne desses animais. Além disso, acredita-se que as cepas do SIV de chimpanzés tenham se originado de outros primatas, conhecidos como “macacos do velho mundo”, que são naturalmente infectados por diversas variantes do SIV. Dessa forma, ao longo do tempo, o SIV sofreu mutações gerando novas linhagens do vírus pelo

processo de seleção natural, passando a infectar chimpanzés e posteriormente os humanos, com mais eficiência, tornando-se assim HIV (GAO *et al.*, 1999; PEETERS; JUNG; AYOUBA, 2013; SHARP; HAHN, 2011).

Alguns estudos evidenciaram que a primeira transmissão do SIV para humanos tenha ocorrido por volta de 1920 em Kinshasa, atual capital da República Democrática do Congo (DRC, sigla em inglês) e provável origem da epidemia global da aids. Pesquisadores conseguiram demonstrar esses resultados com base em análises filogenéticas de duas sequências tidas até o momento como dos primeiros casos de HIV em humanos. Essas análises foram realizadas em amostras recuperadas retrospectivamente de sangue e tecido coletados em 1959 (ZR59) e 1960 (DRC60), ambas oriundas de Kinshasa. Isso possibilitou aos pesquisadores inferirem quando o vírus apareceu pela primeira vez em humanos e como ele evoluiu (figura 2) (FARIA *et al.*, 2014; WOROBAY *et al.*, 2008; ZHU *et al.*, 1998).

A região de Kinshasa é rica em áreas comerciais e vias de transporte, tais como estradas, ferrovias e rios. Além disso, na época que o HIV começou a se espalhar, a cidade apresentava elevada população de migrantes e crescente comércio sexual. Esses fatores podem explicar como o vírus facilmente se propagou para outras regiões, e, com o passar das décadas, lentamente se espalhou por toda a África. Não é surpresa que hoje a região da África Central e outros países da África Subsaariana sejam o epicentro da epidemia e apresentem a maior diversidade genética de cepas do HIV. Isso reflete o número de vezes que o SIV pode ter sido transmitido para humanos e dessa região ser a origem da epidemia global da aids (FARIA *et al.*, 2014; HEMELAAR, 2012; LIHANA *et al.*, 2012; UNAIDS, 2022).

FIGURA 2. | Disseminação do HIV-1 na África Central.



Mapa representando amostras coletadas e o tempo estimado de introdução do HIV-1 originário de Kinshasa.

Fonte: adaptado de Sensêve (2014).

Referências

- FARIA, N. R. *et al.* The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, [s. l.], v. 346, n. 6205, p. 56-61, 2014.
- GAO, F. *et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*, [s. l.], v. 397, n. 6718, p. 436-441, 1999.
- HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 182-192, 2012.
- LIHANA, R. W. *et al.* Update on HIV-1 diversity in Africa: A decade in review. *AIDS Reviews*, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 83-100, 2012.
- PEETERS, M.; JUNG, M.; AYOUBA, A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert review of anti-infective therapy*, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 885-896, 2013.
- SENSÊVE, B. Pesquisadores traçam a rota de disseminação do HIV. *UAI*, 2014. Disponível em: <https://www.uai.com.br/app/noticia/saude/2014/10/07/noticias-saude,191430/pesquisadores-tracam-a-rota-de-disseminacao-do-hiv.shtml>. Acesso em: 15 set. 2022.
- SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-22, 2011.
- UNAIDS. *In Danger: Global AIDS Update 2022*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>
- WOROBAY, M. *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*, [s. l.], v. 455, n. 7213, p. 661-64, 2 out. 2008.
- ZHU, T. *et al.* An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*, [s. l.], v. 391, n. 6667, p. 594-597, 5 fev. 1998.

3. Classificação e diversidade do HIV

O HIV é um lentivírus pertencente à família Retroviridae, uma família de vírus que apresentam o genoma constituído por fitas simples de RNA e se replicam por meio da enzima transcriptase reversa, que converte o RNA viral em DNA de dupla fita para ser inserido no genoma do hospedeiro (ver mais detalhes no Capítulo 5). E assim, o HIV é responsável por causar uma infecção crônica no hospedeiro que gradualmente prejudica o sistema imune do mesmo e, se não tratada, pode ser fatal (HUTCHINSON, 2001; MELHUSH; LEWTHWAITE, 2018).

Existem atualmente dois tipos desse vírus responsáveis pela infecção em humanos, mas que apresentam diferentes especificidades genéticas e virológicas: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 está amplamente distribuído no território mundial, possui maior diversidade de cepas virais e é o responsável pela pandemia global (representando aproximadamente 95% das infecções mundiais). Já o HIV-2, pouco disseminado e menos agressivo, causa uma forma da doença de progressão mais lenta, onde os indivíduos apresentam cargas virais mais baixas, menor declínio das células T CD4+ e apenas 20-30% dos indivíduos infectados desenvolvem aids. Além disso,

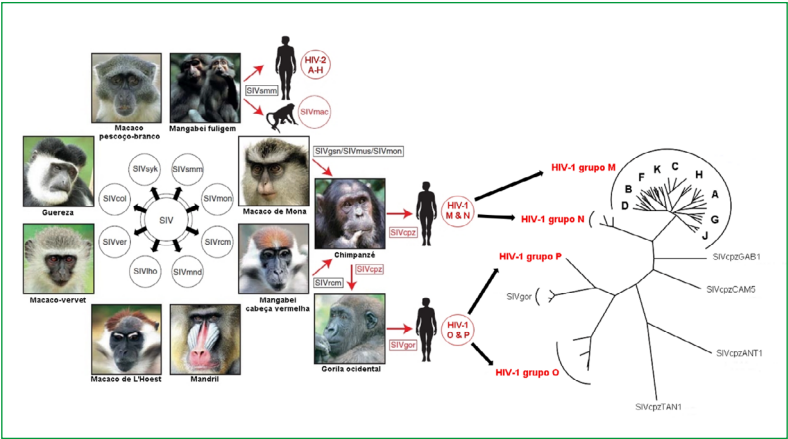
ele é encontrado quase que exclusivamente na região da África Ocidental. Ambos evoluíram de cepas do SIV, presentes em diversas espécies de primatas da África Ocidental e Central. A presença do gene *vpx* no genoma do HIV-2 em substituição ao gene *vpu* (ver Capítulo 4) é um dos pontos de diferença entre eles, a qual se atribui uma menor patogenicidade na infecção pelo HIV-2. O HIV-1 acredita-se ter sido originado primariamente de chimpanzés, enquanto que o HIV-2 tem sua origem associada à espécie de primatas mangabeys (*Cercocebus atys*), a única espécie de primatas naturalmente infectada por cepas virais que são relacionadas com o HIV-2 (figura 3) (FOLEY *et al.*, 2018; JAFFAR *et al.*, 2004; PEETERS; JUNG; AYOUBA, 2013; VIJAYAN *et al.*, 2017).

Com base em análises filogenéticas, o HIV-1 apresenta diversas linhagens que são classificadas em quatro grupos (M, N, O e P) e foram originadas das cepas virais SIVcpz e SIVgor, presentes em chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) e gorilas (*Gorilla gorilla gorilla*), respectivamente. Essas linhagens apresentam diferentes distribuições geográficas de acordo com suas origens. O grupo M (de Main/Major) é responsável por aproximadamente 35 milhões de indivíduos infectados mundialmente, o grupo O (de Outlier) causa alguns milhares de infecções na África Centro-Ocidental, e os grupos N (de New ou non-M/non-O) e P têm sido encontrados em alguns indivíduos provenientes de Camarões (país da África Central). O grupo M tem sido evidenciado como a linhagem mais antiga do HIV-1 em humanos, e atualmente apresenta nove subtipos: A-D, F-H, J e K (figura 3), que ainda possui subdivisões tais como A1-A4 para o subtipo A e F1-F2 para o F. O HIV-1 pode também apresentar recombinações entre esses diferentes grupos e subtipos devido às múltiplas infecções que alguns pacientes possuem: formas recombinantes circulantes (CRFs) e únicas (URFs), e as recombinantes de segunda geração (SGRs) (HEMELAAR, 2012; MOUREZ; SIMON; PLANTIER, 2013; SHARP; HAHN, 2011; VUILLEUMIER; BONHOEFFER, 2015).

Estima-se que as cepas virais do subtipo C (grupo M) representam mais de 50% das infecções globais pelo HIV-1, seguido dos subtipos B e A. No Brasil, assim como em diversos outros países e regiões do mundo, são encontradas apenas cepas virais do grupo M

(figura 4). Contudo, apenas os subtipos B e C predominam no país, sendo o B mais amplamente distribuído, enquanto as cepas do sub-tipo C se concentram mais na região Sul do Brasil. Algumas formas recombinantes e outros subtipos virais também são encontrados, mas em menor frequência (ALVES *et al.*, 2019; BBOSA; KALEEBU; SSEMWANGA, 2019; BRASIL, 2018; TAYLOR *et al.*, 2008).

FIGURA 3. | Origem e Diversidade do HIV.



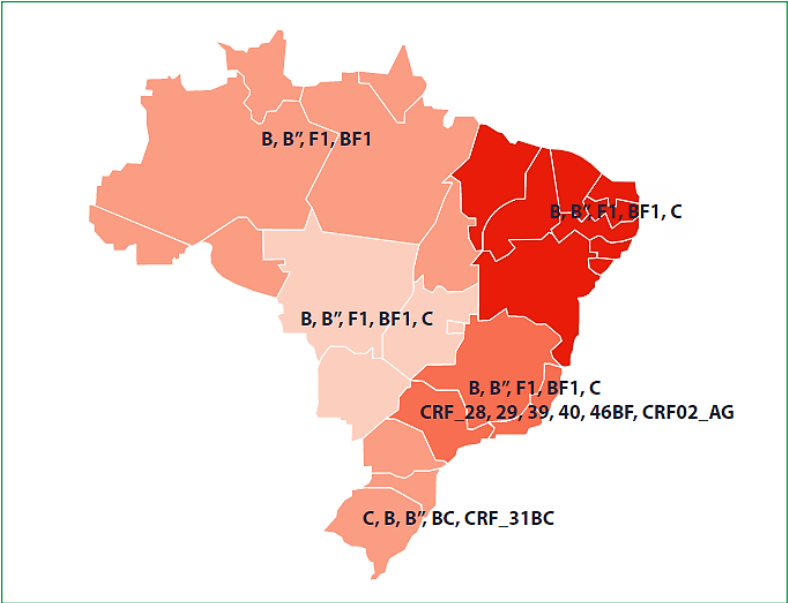
Os primatas conhecidos como “macacos do velho mundo” são naturalmente infectados por diversos sivs (vírus da imunodeficiência símia), que passaram a infectar chimpanzés (pelo si-vcpz), gorilas (pelo sivgor) e posteriormente os humanos (pelos HIV-1 e 2). À esquerda estão as relações filogenéticas entre as linhagens sivcpz, sivgor e HIV-1, evidenciando os grupos e subtipos do HIV-1.

Fonte: adaptado de Sharp e Hahn (2011).

Essa alta variabilidade do HIV é consequência de três principais características do vírus. A primeira, é a elevada taxa de mutação. A enzima transcriptase reversa do HIV não apresenta capacidade de correção de erros e introduz no genoma do vírus aproximadamente de um a dez erros (troca de bases nitrogenadas) a cada replicação do HIV. A segunda, diz respeito à replicação viral muito rápida, que produz um número bastante elevado de vírions (partículas virais) por dia. E, por fim, o mecanismo de recombinação entre os subtipos virais, como já citado anteriormente, promovendo a formação de estruturas recombinantes dentro do mesmo indivíduo infectado.

Além disso, estudos demonstram que cada célula infectada pelo HIV no mesmo indivíduo pode dispor de mutações diferentes do vírus, geradas de forma independentes pela transcriptase reversa, garantindo assim uma variabilidade ainda maior do HIV (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; HUTCHINSON, 2001; JÜLG; GOEBEL, 2005; VARTANIAN *et al.*, 1992).

FIGURA 4. | Distribuição geográfica dos subtipos e formas recombinantes do HIV-1 identificados no Brasil.



Fonte: Brasil (2018).

Além das suas relações filogenéticas, o HIV-1 também pode ser classificado com relação ao seu tropismo, que depende do correceptor celular, no qual a partícula viral se liga para entrar na célula. Podemos, então, classificar da seguinte forma: HIV-1 de tropismo R5, pois infectam células do sistema imune que apresentam o receptor CCR5 na superfície celular, principalmente macrófagos; HIV-1 de tropismo x4, infectam células que apresentam o receptor CXCR4, principalmente linfócitos T CD4+; e o de tropismo duplo (R5/x4),

que podem interagir com ambos os correceptores (CCR5 ou CXCR4) no processo de fusão celular durante a infecção pelo HIV-1. As cepas virais de tropismo R5 aparecem majoritariamente no início da infecção e são responsáveis pela transmissão do HIV-1, ademais, elas têm um impacto relativamente menor no sistema imune do hospedeiro devido à não indução de sincício, e predominam nos indivíduos infectados. Enquanto as cepas de tropismo X4 aparecem tardiamente e têm sido associados com a formação de sincício (aglomerados de células não infectadas ao redor de uma célula infectada pelo HIV), declínio mais rápido das células T CD4+ e progressão à aids. A formação de sincício facilita a infecção pelo HIV de mais células CD4+, por isso o declínio mais rápido de linfócitos no tropismo X4. Contudo, estudos têm evidenciado que existem vírus de tropismo X4 que podem aparecer ainda no início da infecção, sendo também responsáveis pela transmissão inicial do vírus. Essas variantes que estão mais presentes no HIV-2 são menos infecciosas e, assim, menos frequentes (ALKHATIB, 2009; GRANDE *et al.*, 2019; NAIF, 2013).

Referências

- ALKHATIB, G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Current Opinion in HIV and AIDS*, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 96-103, 2009.
- ALVES, B. M. *et al.* Estimating HIV-1 Genetic Diversity in Brazil Through Next-Generation Sequencing. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], v. 10, n. 749, p. 1-11, 9 abr. 2019.
- BBOSA, N.; KALEEBU, P.; SSEMWANGA, D. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS*, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 153-160, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018.
- FANALES-BELASIO, E. *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.
- FOLEY, B. T. *et al.* *HIV Sequence Compendium 2018*. New Mexico: [s.n.], 2018. Disponível em: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2018/sequence2018.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.
- GRANDE, F. *et al.* CCR5/CXCR4 Dual Antagonism for the Improvement of HIV Infection Therapy. *Molecules*, [s. l.], v. 24, n. 550, p. 1-11, 2 fev. 2019.
- HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 182-192, 2012.

HUTCHINSON, J. F. The Biology and Evolution of HIV. *Annual Review of Anthropology*, [s. I.], v. 30, n. May, p. 85-108, 2001.

JAFFAR, S. et al. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bulletin of the World Health Organization*, [s. I.], v. 82, n. 6, p. 462-469, 2004.

JÜLG, B.; GOEBEL, F. D. What's new in HIV/AIDS - HIV genetic diversity: Any implications for drug resistance? *Infection*, [s. I.], v. 33, n. 4, p. 299-301, 2005.

MELHUISE, A.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*, [s. I.], v. 46, n. 6, p. 356-361, 1 jun. 2018.

MOUREZ, T.; SIMON, F.; PLANTIER, J.-C. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clinical microbiology reviews*, [s. I.], v. 26, n. 3, p. 448-461, 2013.

NAIF, H. M. Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*, [s. I.], v. 5, n. supl.1, p. 26-30, 2013.

PEETERS, M.; JUNG, M.; AYOUBA, A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert review of anti-infective therapy*, [s. I.], v. 11, n. 9, p. 885-896, 2013.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. I.], v. 1, n. 1, p. 1-22, 2011.

TAYLOR, B. S. et al. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity Origin of HIV and Mechanisms of HIV Diversity. *The New England Journal of Medicine*, [s. I.], v. 358, p. 1590-1602, 2008.

VARTANIAN, J. P. et al. High-resolution structure of an HIV-1 quasispecies: Identification of novel coding sequences. *AIDS*, [s. I.], v. 6, n. 10, p. 1095-1098, 1992.

VIJAYAN, K. K. V. et al. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Frontiers in Immunology*, [s. I.], v. 8, n. 580, p. 1-8, 2017.

VUILLEUMIER, S.; BONHOEFFER, S. Contribution of recombination to the evolutionary history of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, [s. I.], v. 10, n. 2, p. 84-89, 2015.

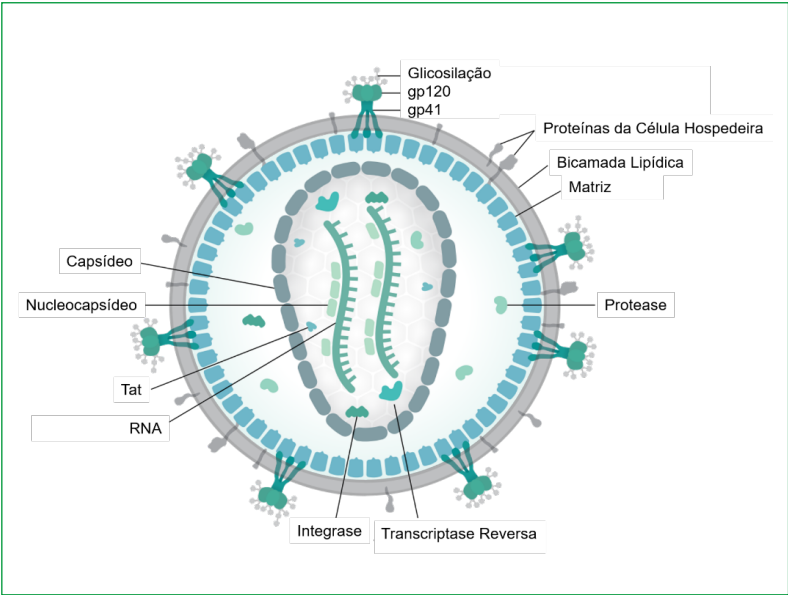
4.

Estrutura biológica do HIV-1

A partícula viral do HIV-1 apresenta uma forma esférica com aproximadamente 100nm de diâmetro e é externamente envelopada por uma bicamada lipídica de origem da célula hospedeira contendo diversas glicoproteínas virais. Essas proteínas do envelope se organizam em estruturas triméricas fortemente glicosiladas, chamadas de *spikes*. Cada estrutura desta é composta por três moléculas de proteínas transmembrana (gp41), envolvidas na fusão de membranas; e três proteínas de superfície (gp120), que atuam no reconhecimento e ligação aos receptores celulares (figura 5) (ARAÚJO; ALMEIDA, 2013; ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; HUTCHINSON, 2001).

Internamente à membrana bilipídica encontra-se o capsídeo viral estruturalmente cônico (o núcleo do vírus), que é formado pelas proteínas p24 e envolvido por uma matriz estrutural constituída pelas proteínas associadas p17. Nesse núcleo em forma de cone, localiza-se o genoma (duas fitas simples de RNA) e as enzimas virais: integrase, protease e a transcriptase reversa (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; LI; DE CLERCQ, 2016).

FIGURA 5. | Diagrama do HIV-1.

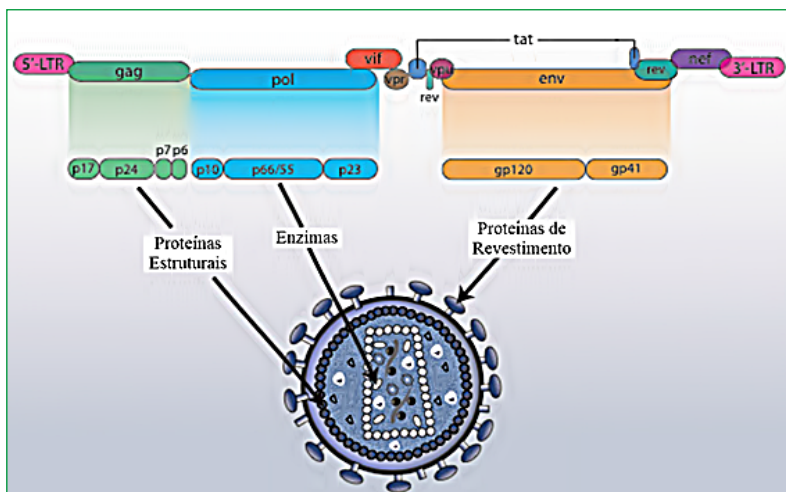


Uma partícula viral evidenciando seus respectivos componentes estruturais: o genoma viral representado por duas fitas de RNA, as enzimas (protease, integrase, transcriptase reversa e Tat), o capsídeo, a matriz proteica e os complexos de glicoproteínas do envelope (*spikes*).

Fonte: adaptado de Splettstoesser (2014).

O genoma do HIV-1 contém aproximadamente 9200 ácidos nucleicos (somando ambas as fitas de RNA), organizados em nove regiões gênicas responsáveis por codificar as diferentes proteínas virais. Esses genes são delimitados e regulados por duas regiões terminais longas (5'LTR e 3'LTR) e podem ser categorizados em dois grupos principais de acordo com sua funcionalidade: os genes estruturais encarregados pela codificação das proteínas estruturais (*gag*), enzimas (*pol*) e proteínas do envelope (*env*); e os genes regulatórios (*vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu* e *nef*), responsáveis pela codificação das proteínas auxiliares e regulatórias, que atuam na replicação, transcrição, tradução, maturação e infectividade das partículas virais (figura 6) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2018; DONNELLY; CIBOROWSKI, 2016; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; WATTS *et al.*, 2009).

FIGURA 6. | Estrutura genômica do HIV-1.



Os genes ao longo do genoma linear estão indicados por blocos de cores, agrupados de acordo com a categoria da proteína que será sintetizada. LTR, repetição terminal longa; gag, antígeno específico de grupo; pol, polimerase; vif, fator de infectividade viral; vpr, proteína viral R; rev, regulador de expressão de genes virais; vpu, proteína viral U; tat, ativador transcricional; env, envelope; nef, efector negativo.

Fonte: adaptado de Donnelly e Ciborowski (2016).

Dos genes estruturais, *env* é o que possui maior variabilidade genética, devido à presença, em sua estrutura, de regiões hiper variáveis. Importantes variações nas sequências dos demais genes dessa classe (*gag* e *pol*) podem levar a formação de um vírus inviável. No entanto, mudanças na sequência de *env* podem ser facilmente toleradas e ainda fornecer benefícios ao vírus, como por exemplo, auxiliar na evasão do sistema imunológico do hospedeiro (DEEKS *et al.*, 2015; HUTCHINSON, 2001).

Considerando aspectos regulatórios, o transcrito primário (pré-RNA) do HIV-1 passa por sucessivos mecanismos de *splicing* (processo de maturação do pré-RNA em RNA por meio da retirada dos íntrons). Dessa forma, o HIV-1 produz três principais classes de RNA, que apresentam tamanhos diferentes: um de 9 kb, que codifica as poli proteínas Gag e Gag-Pol, e é também utilizado como o genoma viral; um RNA de 4 kb contendo íntrons, responsável

por abrigar os genes *vif* e *vpr* e uma região bicistrônica *env-vpu*; e por fim, uma sequência menor de 2 kb sem íntrons, contendo os genes *tat*, *rev* e *nef*. Dessa forma, o rearranjo entre eles pode gerar mais de 50 isoformas de transcritos, de modo a assegurar uma expressão balanceada das proteínas regulatórias virais (SERTZNIG *et al.*, 2018; WATTS *et al.*, 2009).

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Human immunodeficiency virus and the acquired immunodeficiency syndrome. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 475-487.
- ARAÚJO, L.; ALMEIDA, S. HIV-1 Diversity in the Envelope Glycoproteins: Implications for Viral Entry Inhibition. *Viruses*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 595-604, 2013.
- BIGGS, J. A. G.; KRÄUSSLICH, H.-G. The Molecular Architecture of HIV. *Journal of Molecular Biology*, [s. l.], v. 410, p. 491-500, 2011.
- DONNELLY, M. R.; CIBOROWSKI, P. Proteomics, biomarkers, and HIV-1: A current perspective. *Proteomics - Clinical Applications*, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 110-125, 2016.
- DEEKS, S. G. *et al.* HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, [s. l.], v. 1, n. 15035, 2015.
- ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology*, [s. l.], v. 10, p. 279-290, 2012.
- FANALES-BELASIO, E. *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.
- HUTCHINSON, J. F. The Biology and Evolution of HIV. *Annual Review of Anthropology*, [s. l.], v. 30, p. 85-108, 2001.
- LI, G.; DE CLERCQ, E. HIV Genome-Wide Protein Associations: A Review of 30 Years of Research. *Microbiology and Molecular Biology Reviews (MMBR)*, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 679-731, 2016.
- SERTZNIG, H. *et al.* Behind the scenes of HIV-1 replication: Alternative splicing as the dependency factor on the quiet. *Virology*, [s. l.], v. 516, p. 176-188, 2018.
- SPLETTSTOESSER, T. Diagram of the HIV virion. *Wikimedia Commons*, 2014. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HI-virion-structure_en.svg. Acesso em: 05 abr. 2020.
- WATTS, J. M. *et al.* Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature*, [s. l.], v. 460, n. 7256, p. 711-716, 2009.

5. Ciclo de replicação viral

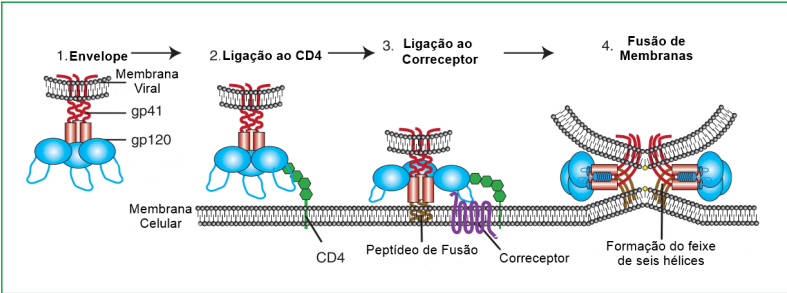
A infecção pelo HIV-1 ocorre em células que apresentam em sua superfície o receptor CD4 e os correceptores CCR5 e CXCR4, sendo os linfócitos T CD4+ as principais células-alvo do vírus no organismo. Ademais, o HIV-1 é capaz de infectar outros tipos celulares, tais como monócitos, macrófagos e células dendríticas que também expressam esses receptores (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2018; DEEKS *et al.*, 2015; WILEN; TILTON; DOMS, 2012).

A infecção viral tem início quando as glicoproteínas do envelope viral gp120 reconhecem as células-alvo por meio de sua ligação aos receptores de superfície CD4, e em seguida aos receptores de quimioquinas CCR5 ou CXCR4, que atuam como correceptores para fusão do HIV-1 à célula. Após o reconhecimento e ligação celular, a glicoproteína viral gp41 sofre uma mudança conformacional (alça V3), que permite a fusão da membrana viral com a membrana da célula-hospedeira (figura 7) (DUMAS; PREIRA; SALOME, 2014; LINDEMANN; STEFFEN; PÖHLMANN, 2013; WILEN; TILTON; DOMS, 2012).

Dessa forma, o capsídeo é liberado no citoplasma celular para posteriores etapas do ciclo viral. Vários estudos sugerem que a entrada do HIV-1 na célula-alvo também pode ocorrer por via de

endocitose, comum em macrófagos, células epiteliais e endoteliais (BLUMENTHAL; DURELL; VIARD, 2012; BRANDENBERG *et al.*, 2015).

Figura 7. | Entrada do vírus na célula-alvo.



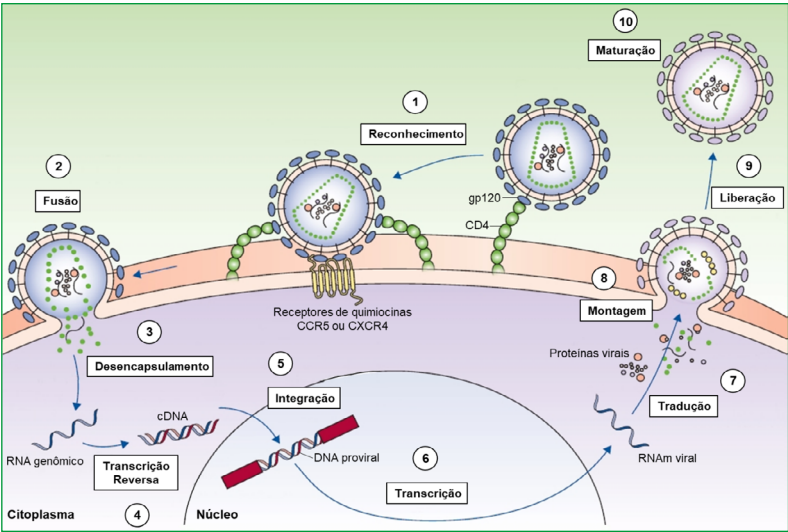
(1) Estrutura morfológica das glicoproteínas (gp120 e gp41) do envelope viral. (2) ligação da gp120 ao receptor celular (CD4), isso causa uma mudança conformacional no envelope e permite a ligação da gp120 ao correceptor (CCR5 ou CXCR4) (3). (4) Início da fusão de membranas: inserção do peptídeo de fusão da gp41 na membrana-alvo seguida da formação do feixe de seis hélices para que ocorra a completa fusão de membranas.

Fonte: adaptado de Wilen, Tilton e Doms (2012).

Dentro da célula-alvo, o capsídeo é desencapsulado, liberando o material genético do HIV-1 e tornando as enzimas do complexo núcleo capsídeo ativas (figura 8). O RNA genômico viral é, então, convertido por meio da transcriptase reversa em uma fita dupla de DNA (chamada de DNA complementar, cDNA). A grande variabilidade do HIV-1, sua notável e mais vantajosa característica, é proveniente principalmente da alta taxa de mutações durante a replicação viral, consequência dos erros introduzidos pela transcriptase reversa, que não possui atividade revisora durante a síntese do cDNA (ver Capítulo 3). Em seguida, o cDNA é transportado para o núcleo celular, onde adentra a partir de nucleoporos presentes na membrana nuclear e é inserido ao genoma do hospedeiro por meio da enzima integrase. O DNA viral integrado é agora chamado de provírus (ou DNA proviral), podendo permanecer inativo por meses ou anos no hospedeiro e, assim, a infecção pelo HIV no organismo torna-se latente (ARAÚJO; ALMEIDA, 2013; DEEKS *et al.*, 2015; ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; SLEASMAN; GOODENOW, 2003).

No núcleo, o genoma proviral, integrado ao material genético da célula infectada, inicia a etapa de transcrição e processamento do RNAm viral. A transcrição do DNA proviral é iniciada durante o ciclo de divisão celular do hospedeiro (ou a partir da região 5'-LTR do DNA proviral em células infectadas ativadas), mediada pelas RNA-polimerases dependentes de DNA, ativação de citocinas e outros fatores de transcrição. Os transcritos, por sua vez, irão originar o RNA genômico e as proteínas virais. Dessa maneira, após a transcrição do genoma proviral no núcleo, os transcritos virais (processados por *splicing* alternativo e os não processados) são transportados para o citoplasma, onde formarão o genoma do HIV-1 e fornecerão as informações genéticas para a tradução das proteínas regulatórias, estruturais e das enzimas. Essas proteínas regulatórias vão desempenhar papel significativo na própria transcrição viral, como a tat, que controla diretamente o tamanho e a velocidade da replicação do provírus (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2018; ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; LI; DE CLERCQ, 2016; TRISTAM-NAGLE, 2018).

FIGURA 8. | Ciclo de replicação do HIV-1.



As etapas sequenciais do ciclo viral, evidenciando os processos que ocorrem durante a infecção pelo HIV-1 nas células hospedeiras até a liberação de uma nova partícula viral.

Fonte: adaptado de Maartens, Celum e Lewin (2014).

Após a síntese de todo o material viral, ocorrem as etapas de montagem, brotamento e liberação das novas partículas do HIV-1. Durante a montagem, o capsídeo é restabelecido em torno do genoma e das enzimas virais e direcionado para a periferia celular. Por fim, o capsídeo adquire o envelope a partir da membrana celular do hospedeiro (processo chamado de brotamento), e as novas partículas virais são liberadas para o meio extracelular, onde passarão por maturação (promovida pela protease viral) e modificação morfológica, tornando-se um vírion (a forma infecciosa do vírus) (BRIGGS; KRÄUSSLICH, 2011; FREED, 2015; MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014).

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Human immunodeficiency virus and the acquired immunodeficiency syndrome. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 475-487.
- ARAÚJO, L.; ALMEIDA, S. HIV-1 Diversity in the Envelope Glycoproteins: Implications for Viral Entry Inhibition. *Viruses*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 595-604, 2013.
- BLUMENTHAL, R.; DURELL, S.; VIARD, M. HIV entry and envelope glycoprotein-mediated fusion. *The Journal of Biological Chemistry*, [s. l.], v. 287, n. 49, p. 40841-40849, 2012.
- BRANDENBERG, O. F. et al. The HIV-1 Entry Process: A Stoichiometric View. *Trends in Microbiology*, [s. l.], v. 23, n. 12, p. 763-774, 2015.
- BRIGGS, J. A. G.; KRÄUSSLICH, H.-G. The Molecular Architecture of HIV. *Journal of Molecular Biology*, [s. l.], v. 410, p. 491-500, 2011.
- DEEKS, S. G. et al. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, [s. l.], v. 1, n. 15035, 2015.
- DUMAS, F.; PREIRA, P.; SALOME, L. Membrane organization of virus and target cell plays a role in HIV entry. *Biochimie*, [s. l.], v. 107, p. 22-27, 2014.
- ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology*, [s. l.], v. 10, p. 279-290, 2012.
- FANALES-BELASIO, E. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.
- FREED, E. O. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nature Reviews Microbiology*, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 484-496, 2015.
- LI, G.; DE CLERCQ, E. HIV Genome-Wide Protein Associations: A Review of 30 Years of Research. *Microbiology and Molecular Biology Reviews (MMBR)*, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 679-731, 2016.

LINDEMANN, D.; STEFFEN, I.; PÖHLMANN, S. Cellular entry of retroviruses. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, [s. l.], v. 790, p. 128-149, 2013.

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*, [s. l.], v. 384, n. 9939, p. 258-271, 2014.

SLEASMAN, J. W.; GOODENOW, M. M. HIV-1 infection. *The Journal of allergy and clinical immunology*, [s. l.], v. 111, n. 2 Suppl, p. S582-S592, 2003.

TRISTRAM-NAGLE, S. Physics of HIV. *Journal of Physics D: Applied Physics*, [s. l.], v. 51, n. 18, 2018.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. l.], v. 2, n. 8, 2012.

6.

Transmissão

A transmissão do HIV-1 ocorre por meio do contato de fluidos corporais, tais como sangue, sêmen, fluidos vaginal e retal de uma pessoa infectada para outra não infectada, através de regiões de mucosas, tecido lesado ou inoculação (intravenosa e cutânea), na chamada transmissão horizontal. A via de transmissão sanguínea se dá corriqueiramente pelo compartilhamento de seringas e agulhas infectadas, com destaque para a utilização de drogas injetáveis com materiais contaminados e ferimentos com objetos perfurocortantes. Nessa via, são requeridas menos partículas virais para a contaminação (HLADIK; MCEL RATH, 2008; JARLAIS; ARASTEH; GWADZ, 2010; PFAENDER *et al.*, 2016).

No entanto, estima-se que cerca de 80% do total de indivíduos adultos que vivem com HIV-1 tenham obtido a infecção por meio do contato vírus-mucosa decorrente de relações sexuais desprotegidas, seja vaginal, anal ou oral, devido às micro abrasões causadas durante elas. Num contexto geral, a relação heterossexual é responsável pela maior parte das infecções atualmente, no qual as mulheres apresentam-se mais suscetíveis que os homens. Porém, aponta-se ainda que o risco de transmissão entre homens que fazem sexo

com outros homens pode ser 19 vezes maior na comparação com a relação heterossexual. E a incidência é ainda maior entre indivíduos receptivos comparados àqueles insertivos (CHIBAWARA *et al.* 2019; JIANG *et al.* 2020).

Independentemente da via, algumas condições pré-existentes podem ser apontadas como fatores de risco para transmissão do HIV-1, como por exemplo, a presença de infecções sexualmente transmissíveis (IST), uma vez que elas são capazes de ocasionar lesões nas mucosas e, conseqüentemente, facilitar a entrada do vírus. Outro fator de risco, e apontado como o mais relevante, é a carga viral plasmática. Indivíduos com elevada viremia apresentam maior capacidade de transmissão do HIV-1. Tal condição é encontrada, principalmente, durante a fase aguda da infecção ou em indivíduos que não fazem uso da terapia antirretroviral (COHEN *et al.*, 2011; SHAW; HUNTER, 2012).

Pesquisas apontam que existe uma redução de aproximadamente 96% no risco de transmissão entre os indivíduos que começaram a terapia anti-HIV previamente quando comparado àqueles cuja administração da terapia foi mais tardia, reforçando a importância do rápido acesso e adesão ao tratamento (GLASS; MYER; LESOSKY, 2020; SMITH *et al.*, 2018).

Foi demonstrado também que, em mulheres, a transmissão e a infectividade do HIV-1 podem ser moduladas de acordo com o ciclo hormonal. O trato genital feminino é composto por barreiras físicas e imunológicas que são, normalmente, eficazes na prevenção do HIV-1. No entanto, ao longo do ciclo menstrual, uma série de alterações hormonais que, fisiologicamente, têm como objetivo permitir o sucesso reprodutivo, podem levar a variações na suscetibilidade a diferentes patógenos, incluindo o HIV-1. Alguns estudos apontam, por exemplo, que o aumento de progesterona, ocorrido durante a fase lútea do ciclo menstrual, é responsável pela redução na integridade da barreira epitelial do trato genital feminino e, conseqüentemente, capaz de promover maior suscetibilidade à infecção pelo HIV-1 (BAILEY *et al.*, 2018; DUPONT *et al.*, 2018; HLADIK; MCEL RATH, 2008).

Já em indivíduos do sexo masculino, a circuncisão foi associada a um menor risco de aquisição do HIV-1 em até 60%. O prepúcio apresenta uma área de superfície rica em citocinas pró-inflamatórias e células-alvo ativadas para o vírus. Sua remoção reduz a inflamação no tecido peniano e a ativação imune local, atuando como um mecanismo de proteção na infecção do HIV-1. Além disso, após a circuncisão, ocorrem alterações na microbiota peniana, que resulta na diminuição tanto no número de bactérias quanto na variedade dos gêneros delas. Essas modificações também têm sido relacionadas com a redução do risco de infecção em indivíduos circuncidados (PRODGER; KAUL, 2017; SHARMA *et al.*, 2018).

Além do modo horizontal, a transmissão do HIV-1 acontece também de forma vertical, ou seja, de mãe para filho. Este modo de propagação viral é possível através de três formas principais: intrauterina, por meio da transmissão transplacentária; intraparto, através da exposição ao sangue materno; ou pós-parto, via amamentação. Alguns dos fatores maternos associados ao maior risco de transmissão do HIV-1 no momento do parto incluem a elevada carga viral, nenhuma ou baixa adesão à terapia anti-HIV, ausência dos cuidados pré-natais e diagnóstico tardio (LYNCH; JOHNSON, 2018; ZIJENAH *et al.*, 2021).

Em países desenvolvidos, a terapia anti-HIV foi capaz de reduzir a transmissão vertical para menos de 2%. Enquanto nos países em desenvolvimento, essa taxa é de aproximadamente 5%. Na ausência de medidas de intervenção, estima-se que a propagação materno-infantil seja de 30%. Dessa forma, a administração da terapia previamente à gestação, durante e no pós-parto, previnem a transmissão vertical do HIV-1, sendo esse, apontado por muitos estudos como um dos postos-chave para o alcance das metas que visam desacelerar a pandemia de HIV/aids (BAILEY *et al.*, 2018; FOWLER *et al.*, 2016; NESHEIM *et al.*, 2012).

A figura 9 ilustra algumas formas já discutidas de como o HIV-1 pode ser transmitido entre os indivíduos. Além disso, é possível observar também nesta imagem maneiras (até ações do cotidiano) em que o HIV-1 não é transmitido. No começo da pandemia, era comum o receio em conviver ou se relacionar com uma pessoa vivendo com

HIV/aids (PVHA), devido à falta de conhecimento acerca das formas como o HIV-1 era transmitido. E, ainda hoje, há muita desinformação sobre o tema. Contudo, o HIV-1 não é transmitido por meio de interações comuns do cotidiano, tais como abraçar, beijar, dividir objetos ou alimentos, ou usar o mesmo banheiro. É importante a disseminação dessas informações, pois o estigma e a discriminação estão entre os principais obstáculos para a prevenção, tratamento e cuidado em relação ao HIV. Além disso, no Brasil, a discriminação das PVHA é crime desde 2014 pela lei nº 12.984, punível com reclusão de um a quatro anos, e multa, para condutas discriminatórias contra a PVHA em razão da sua condição de portador ou de doente (BRASIL, 2014; UNAIDS, 2021).

Figura 9. | Formas de transmissão do HIV-1.



Fonte: MNCP (2022).

Referências

BAILEY, H. et al. HIV treatment in pregnancy. *The Lancet HIV*, [s. l.], v. 5, n. 8, p. e457-e467, 2018.

BRASIL. Lei nº 12.984, de 2 de junho de 2014. Define o crime de discriminação dos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doentes de aids. Brasília, 2014. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l12984.htm. Acesso em: 18 set. 2022.

CHIBAWARA, T. *et al.* Effects of antiretroviral therapy in HIV-positive adults on new HIV infections among young women: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, [s. l.], v. 8, n. 68, 2019.

COHEN, M. S. *et al.* Acute HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 364, n. 20, p. 1943-1954, 2011.

DUPONT, H. A. *et al.* Hormonal influence on HIV-1 transmission in the female genital tract: New insights from systems biology. *American Journal of Reproductive Immunology*, [s. l.], v. 80, n. 2, p. e13019, 2018.

FWLER, M. G. *et al.* Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 375, n. 18, p. 1726-1737, 2016.

GLASS, T.; MYER, L.; LESOSKY, M. The role of HIV viral load in mathematical models of HIV transmission and treatment: A review. *BMJ Global Health*, [s. l.], v. 5, n. 1, p. e001800, 2020.

HLADIK, F.; MCEL RATH, M. J. Setting the stage: Host invasion by HIV. *Nature Reviews Immunology*, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 447-457, 2008.

JARLAIS, D. C. D.; ARASTEH, K.; GWADZ, M. Increasing HIV prevention and care for injecting drug users. *The Lancet*, [s. l.], v. 375, n. 9719, p. 961-963, 2010.

JIANG, Y.; SU, S.; BORNÉ, Y. A meta-analysis of the efficacy of HAART on HIV transmission and its impact on sexual risk behaviours among men who have sex with men. *Scientific reports*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1075, 2020.

LYNCH, N. G.; JOHNSON, A. K. Congenital HIV: Prevention of maternal to child transmission. *Advances in Neonatal Care*, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 330-340, 2018.

MNCP. Informações sobre o HIV e a AIDS. *Movimento Nacional das Cidades Posithivas (MNCP)*. Disponível em: <https://mncp.org.br/informacoes-sobre-hiv-aids/>. Acesso em: 26 ago. 2022.

NESHEIM, S. *et al.* A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics*, [s. l.], v. 130, n. 4, p. 738-744, 2012.

PFAENDER, S. *et al.* Prevention strategies for blood-borne viruses—in the Era of vaccines, direct acting antivirals and antiretroviral therapy. *Reviews in Medical Virology*, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 330-339, 2016.

PRODGER, J. L.; KAUL, R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: Broader implications for the prevention field. *AIDS Research and Therapy*, [s. l.], v. 14, n. 49, 2017.

SHARMA, S. C. *et al.* Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. *BJU International*, [s. l.], v. 121, n. 4, p. 515-526, 2018.

SHAW, G. M.; HUNTER, E. HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. l.], v. 2, n. 11, 2012.

SMITH, M. K. *et al.* Treatment of HIV for the prevention of transmission in discordant couples and at the population level. *Adv Exp Med Biol*, [s. l.], v. 1075, p. 125-162, 2018.

UNAIDS. *Global AIDS Update: CONFRONTING INEQUALITIES Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>.

ZIJENAH, L. S. et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first six months of life, in the era of Option B Plus combination antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 109, p. 92-98, 2021.

7. Patogênese

As manifestações clínicas da infecção pelo HIV-1 variam desde um estado assintomático até o desenvolvimento de doenças oportunistas graves e neoplasias, que são potencialmente letais devido à condição imunológica do indivíduo (MELHUIJSH; LEWTHWAITE, 2018; SWANSTROM; COFFIN, 2012).

Uma vez o organismo exposto ao vírus (geralmente via mucosa epitelial genital ou retal), ocorrem os primeiros sinais da resposta imune à infecção pelo HIV-1, e assim, dá-se início à fase aguda. Imediatamente após a exposição e transmissão do vírus, as células são infectadas (principalmente macrófagos presentes nas mucosas) e imunologicamente ativadas. Durante os primeiros dias (7-21 dias) de contato com os vírions, há um período denominado de fase eclipse, onde o HIV-1 mantém sua replicação nas regiões de mucosas, não sendo detectado no plasma e impossibilitando geralmente o diagnóstico por ensaios clínicos (mesmo os ultrasensíveis) (BRASIL, 2013; CARTER; EHRLICH, 2008; COHEN *et al.*, 2013).

Em seguida, as células infectadas migram para os linfonodos locais e depois para os demais tecidos linfoides, onde por meio do contato direto intercelular o vírus é disseminado. Dessa forma,

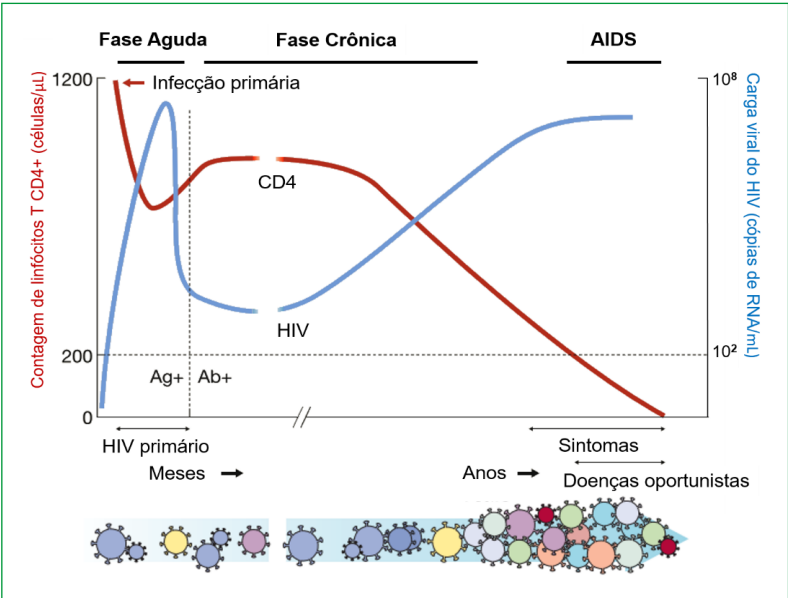
por volta de 28 dias após a exposição ao HIV-1, a replicação torna-se mais ativa e a circulação livre das partículas virais na corrente sanguínea resulta em uma alta viremia, caracterizando assim a fase aguda. Esse pico de viremia vem associado a um declínio acentuado na contagem de células T CD4+, uma vez que a resposta imune adaptativa ainda não foi desenvolvida, aumentando o potencial infeccioso do indivíduo (figura 10). Nas primeiras semanas após a exposição ao HIV-1, alguns indivíduos podem apresentar febre e mal-estar, sintomas usualmente inespecíficos (BRASIL, 2013; COHEN *et al.*, 2013; FRASER *et al.*, 2014).

À medida que o HIV-1 infecta e destrói os linfócitos T CD4+ (os quais coordenam a resposta imune), o sistema imunológico do hospedeiro é debilitado, uma vez que o vírus induz vias de morte celular tanto nas células infectadas quanto nas saudáveis. Isso ocorre devido à liberação de sinais inflamatórios pelas células mortas, que recrutam mais células para o local de inflamação, consequentemente gerando mais morte celular. Este mecanismo da infecção pelo HIV-1 cria um ciclo vicioso que, por fim, causa no indivíduo a depleção das células T CD4+ e uma inflamação crônica nos órgãos linfóides (DOITSH; GREENE, 2016; MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018; STEVENSON, 2003).

Quando o sistema imune do hospedeiro começa a gerar uma resposta adaptativa contra o HIV-1, inicia-se a fase crônica da infecção. Esta fase é marcada pela forte interação entre as células de defesa e as constantes e rápidas mutações do vírus, que não enfraquecem o organismo o suficiente para permitir o surgimento de doenças. Embora a resposta imune específica seja tardia e insuficiente para erradicar a infecção, esta consegue elevar os níveis de células T CD4+ (mesmo que abaixo do normal) e estabilizar a viremia, determinando o *set point* da infecção, que é também um considerável aspecto para o prognóstico da doença. Porém, o HIV-1 apresenta mecanismos de escape da resposta imune. Além de aumentar sua diversidade genética a cada ciclo de replicação, dificultando uma resposta imune eficiente, o vírus consegue entrar em latência nas células infectadas em diversos tecidos e órgãos, formando os reservatórios virais. Esse período de latência pode durar anos, resultando

em uma doença crônica e assintomática (figura 10) (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014; SILICIANO; GREENE, 2011; STEVENSON, 2003; SWANSTROM; COFFIN, 2012).

FIGURA 10. | Curso natural da infecção pelo HIV-1.



Em destaque os níveis de CD4 (linha vermelha) e carga viral (linha azul), evidenciando a progressão da infecção pelo HIV-1 e a depleção de células T CD4+ ao longo de cada fase.

Fonte: adaptado de Melhuish e Lewthwaite (2018).

Na maioria dos casos, a contagem de linfócitos T CD4+ diminui ao longo dos anos, à medida que a disseminação do vírus persiste e ocasiona a exaustão do sistema imunológico. Dessa forma, em média dez anos após a exposição pelo HIV-1, os indivíduos infectados e não tratados apresentam elevada carga viral plasmática (CVP) e níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 céls/mm³ de sangue, caracterizando o estágio clínico de aids. Aids é a fase final de uma infecção progressiva e patogênica que causa uma profunda deficiência do sistema imune, tornando os indivíduos suscetíveis a infecções oportunistas e neoplasias. Nesse momento, na ausência

de tratamento antirretroviral, o indivíduo tem grande risco de vir a óbito (DEEKS *et al.*, 2015; MELHUISH; LEWTHWAITE, 2018; NAIF, 2013; SWANSTROM; COFFIN, 2012).

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2013.
- CARTER, C. A.; EHRLICH, L. S. Cell biology of HIV-1 infection of macrophages. *Annual Review of Microbiology*, [s. l.], v. 62, p. 425-43, 2008.
- COHEN, M. S. *et al.* Acute HIV-1 Infection. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 364, n. 20, p. 1943-1954, 2013.
- DEEKS, S. G. *et al.* HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, [s. l.], v. 1, n. 15035, 2015.
- DOITSH, G.; GREENE, W. C. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost during HIV Infection. *Cell Host & Microbe*, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 280-291, 2016.
- FRASER, C. *et al.* Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. *Science*, [s. l.], v. 343, n. 6177, p. 1243727, 2014.
- MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*, [s. l.], v. 384, n. 9939, p. 258-271, 2014.
- MELHUISH, A.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 356-361, 2018.
- NAIF, H. M. Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*, [s. l.], v. 5, n. supl.1, p. 26-30, 2013.
- SILICIANO, R. F.; GREENE, W. C. HIV latency. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. a007096, 2011.
- STEVENSON, M. HIV-1 pathogenesis. *Nature Medicine*, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 853-60, 2003.
- SWANSTROM, R.; COFFIN, J. HIV-1 pathogenesis: the virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. l.], v. 2, n. 12, p. a007443, 2012.

8.

Medidas profiláticas

Embora origine uma infecção bastante complexa e com alguns mecanismos ainda incompreendidos, determinadas questões sobre o HIV-1 já são bem consolidadas, como por exemplo, suas formas de prevenção. A mais conhecida se dá a partir da barreira física promovida pelo uso do preservativo (camisinha), seja masculino ou feminino. Se usado corretamente, o preservativo pode fornecer uma proteção de até 94%, não apenas contra o HIV-1, mas também contra outras IST. A prática da relação sexual, seja ela vaginal, anal ou oral, sem o uso de camisinha, é considerada um comportamento de alto risco (CROSBY, 2013; GIANNOU *et al.*, 2016; STOVER, TENG, 2021).

Inicialmente, o preservativo era o único método preventivo conhecido para evitar o HIV-1. No entanto, com o passar dos anos e o desenvolvimento das drogas anti-HIV, outras metodologias vêm sendo apresentadas como formas eficazes de prevenção. Atualmente, as recomendações dos órgãos em saúde aplicam ao contexto da infecção pelo HIV-1 o conceito de “Prevenção Combinada”, caracterizada por um conjunto de estratégias que utilizam diferentes meios de prevenir a infecção pelo HIV-1 e outras IST. Esses métodos podem ser utilizados de forma individualizada ou em conjunto. Além

disso, eles abrangem intervenções comportamentais, biomédicas e estruturais (figura 11) (KURTH *et al.*, 2011; UNAIDS, 2021, 2022).

Como uma das metodologias inseridas no contexto da prevenção combinada está o tratamento como prevenção (TCP), direcionando o tratamento usual como forma de prevenir a infecção. Esse método consiste no fato de que indivíduos HIV-positivos com boa adesão à terapia antirretroviral (TARV) (ver capítulo 11 para mais informações), possuem carga viral indetectável e, consequentemente, são intransmissíveis. Estudos demonstraram que a redução da replicação viral promovida pela TARV é capaz de prevenir a transmissão entre casais soro discordantes. Vale salientar que normalmente esse método é acoplado a outras formas de prevenção, visando a proteção também contra outras IST (GUPTA; WILLIAMS; MONTANER, 2014; NGUYEN *et al.*, 2011).

FIGURA 11. | Mandala de Prevenção Combinada contra o HIV e outras IST.



Conjunto de estratégias comportamentais, estruturais e biomédicas que devem ser aplicadas para prevenir as IST.

Fonte: UNAIDS (2022).

Seguindo neste contexto, algumas medidas profiláticas voltadas à prevenção utilizando medicamentos que compõem a terapia antirretroviral foram adicionadas ao esquema de prevenção combinada, sendo estas direcionadas sobretudo às populações-chave, e consistem na tentativa de bloqueio da infecção em momentos distintos da infecção (ELLIOTT *et al.*, 2019; UNAIDS, 2021)

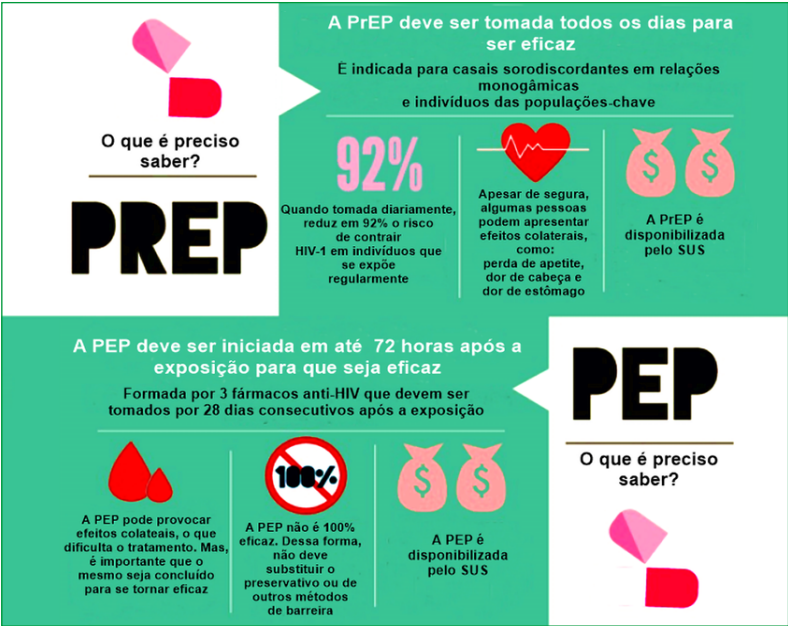
A profilaxia pré-exposição (PrEP) consiste na administração de fármacos normalmente utilizados na TARV, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão do HIV-1. O esquema recomendado é composto por uma dose fixa e diária de tenofovir (TDF) e emtricitabina (FTC) (300/200mg), em uma formulação única, medicamento comercialmente conhecido como Truvada®. A concentração dos medicamentos começa a atingir um nível mais elevado a partir do sétimo dia de uso contínuo, promovendo a proteção para relações anais. Já para relações vaginais, são necessários 20 dias para proporcionar a prevenção. É importante destacar que o uso da PrEP não previne contra as demais IST ou hepatites virais, e sua administração deve ser avaliada em conjunto com o médico infectologista, analisando os seus benefícios e efeitos colaterais (BRASIL, 2018; SOUSA *et al.*, 2021; SPINNER *et al.*, 2016).

Mesmo com a eficácia do medicamento Truvada®, novas medidas profiláticas têm sido introduzidas no mercado, de modo a ampliar a aceitação e a adesão dos indivíduos que fazem uso da PrEP, bem como reduzir os riscos de resistência viral, oferecendo novas abordagens. A exemplo, a Organização Mundial de Saúde (OMS, em inglês *World Health Organization* - WHO) publicou recentemente a utilização do Cabenuva®, uma combinação do inibidor de integrase (INI) cabotegravir com o rilpivirina, um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (INNT), como primeiro medicamento profilático injetável para o HIV-1. Dessa forma, os indivíduos recebem injeções intramusculares de ambos os medicamentos (3mL + 3mL) num primeiro momento, seguido da repetição da aplicação com um mês, concluindo a fase de iniciação e dando início a fase de manutenção. Nesta última, as aplicações são realizadas com intervalos de dois meses e 2 mL de cada medicamento. É relevante destacar que antes do início do uso injetável, os indivíduos são submetidos ao uso oral dos medicamentos - por aproximadamente 4 semanas - para

avaliação de efeitos colaterais, garantindo uma melhor segurança a quem faz uso do método (SHARFSTEIN; KILLELEA; DANGERFIELD, 2022; SWINDELLS *et al.*, 2020; WHO, 2022).

Em outra vertente da prevenção, o contexto da abordagem muda, a partir do momento que o indivíduo já foi exposto à situação de risco. Nestes casos, a profilaxia pós-exposição (PEP) é utilizada como uma medida de urgência para tentar prevenir a infecção pelo HIV-1 e por outras IST. A indicação para a PEP avalia o tipo de material biológico ao qual o indivíduo foi exposto, se o tipo de exposição representa um risco para a transmissão do vírus e o tempo decorrido entre exposição e atendimento. A PEP está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1999 e pode ser dividida em PEP ocupacional (oPEP), quando relacionada a acidentes trabalhistas, e não ocupacional (nPEP), em situações no qual o motivo de exposição ao vírus foi outra, como por exemplo, violência sexual (figura 12) (BRASIL, 2021a; OMRANI; FREEDMAN, 2005).

FIGURA 12. | Características da PrEP e PEP.



Fonte: adaptado de Proud Lebanon (2022).

O esquema da PEP é formado por três antirretrovirais, sendo composto por dois inibidores nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) associados a outra classe, que pode ser um INNTR, um inibidor de protease (IP) com ritonavir ou um INI (ver Capítulo 11). A administração dos fármacos deve ocorrer o mais rápido possível, preferencialmente nas primeiras duas horas após a exposição e no máximo em até 72 horas. Quando administrada até esse período, pode reduzir o risco de transmissão do HIV-1 em até 85%. O tratamento deve ocorrer por 28 dias consecutivos (BRASIL, 2021a; CARRION *et al.*, 2018).

Outro ponto de igual importância na prevenção contra o HIV-1 é a redução de danos em indivíduos que fazem uso de drogas injetáveis. Essa estratégia de saúde pública tem por objetivo controlar e diminuir os riscos e consequências decorrentes do uso de drogas, sem necessariamente interromper o consumo. Dentre essas medidas, podem-se destacar: a distribuição de materiais educativos, ofertas de tratamento para dependência química, campanhas de testagem e vacinação, troca de agulhas e seringas (para garantir a esterilidade das mesmas) e a retirada de materiais contaminados de circulação (CAIAFFA; BASTOS, 2006; INGLEZ-DIAS *et al.*, 2014).

Além disso, no contexto da prevenção combinada, insere-se também o tratamento das hepatites virais e demais IST, pois são dois importantes componentes na prevenção contra o HIV-1. A presença de outras infecções sexualmente transmissíveis pode ser considerada como fator de risco na transmissão do HIV-1. E, para aqueles que já possuem o vírus, coinfeções são fatores que influenciam no tratamento e na recuperação imunológica das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Seguindo a linha de intervenções biomédicas que visam a proteção contra o HIV-1, é válido salientar também a promoção de esquemas vacinais em todos os indivíduos, seja ele portador ou não do vírus (BOULOUGOURA; SERETI, 2016; CHANG *et al.*, 2013).

Outro importante aspecto à prevenção objetiva é a eliminação da transmissão vertical do HIV-1, com o intuito de estabelecer protocolos e diretrizes que visem o manejo da mãe e seus respectivos filhos, desde o pré-natal. A realização de exames de triagem durante

o acompanhamento pré-natal constitui um dos pontos principais, visto que muitas mulheres passam a ter conhecimento do seu status durante esta fase. Em seguida, a inserção da TARV direcionada a gestantes, bem como o seguimento de modo adequado até a escolha do parto são pontos cruciais para a não transmissão do HIV para os fetos. Atualmente, tem sido postulado o parto normal a mães HIV-positivas, desde que façam correto uso da TARV e sendo consideradas indetectáveis durante exames consecutivos no pré-natal. Caso contrário, preconiza-se o parto cesariano. Por fim, direciona-se como medida profilática a lactação suprimida de mulheres portadoras do vírus, uma vez que este é um importante fator de risco na transmissão do HIV-1, sendo fornecida a fórmula para alimentação infantil (AHMAD; AHMAD; AHMAD, 2017; BRASIL, 2021b).

Referências

AHMAD, N.; AHMAD, A. N.; AHMAD, S. N. Features of Maternal HIV-1 Associated with Lack of Vertical Transmission. *The Open Virology Journal*, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 8-14, 2017.

BOULOUGOURA, A.; SERETI, I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Current Opinion in HIV and AIDS*, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 191-200, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Profilaxia pré-exposição (PREP) de risco à infecção pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a PEP*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Guia para a Certificação da eliminação da Transmissão Vertical de HIV e/ou Sífilis*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021b.

CAIAFFA, W. T. BASTOS, F. I. Redução de danos: marcos, dilemas, perspectivas, desafios. *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 702-703, 2006.

CARRION, A. J. *et al.* Prevention Strategies Against HIV Transmission: A Proactive Approach. *Journal of Pharmacy Practice*, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 82-90, 2018.

CHANG, C. C. HIV and co-infections. *Immunological Reviews*, [s. l.], v. 254, p. 114-142, 2013.

CROSBY, R. A. State of condom use in HIV prevention science and practice. *Current HIV/AIDS Reports*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 59-64, 2013.

ELLIOTT, T. *et al.* Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PREP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and

acute HIV infection: a scoping review. *Journal of the International AIDS Society*, [s. l.], v. 22, n. 12, p. e25419, 2019.

GIANNOU, F. K. *et al.* Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission: a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 489-499, 2016.

GUPTA, S.; WILLIAMS, B.; MONTANER, J. Realizing the Potential of Treatment as Prevention: Global ART Policy and Treatment Coverage. *Current HIV/AIDS Reports*, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 479-486, 2014.

INGLEZ-DIAS, A. *et al.* Harm reduction policies in Brazil: Contributions of a North American program. *Ciência e Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 147-157, 2014

KURTH, A. E. *et al.* Combination HIV prevention: Significance, challenges, and opportunities. *Current HIV/AIDS Reports*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 62-72, 2011.

NGUYEN, V. K. *et al.* Remedicalizing an epidemic: From HIV treatment as prevention to HIV treatment is prevention. *AIDS*, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 291-293, 2011.

OMRANI, A. S.; FREEDMAN, A. Prophylaxis of HIV infection. *British Medical Bulletin*, [s. l.], v. 73-74, n. 1, p. 93-105, 2005.

PROUD LEBANON. *Time to Prevent*. Beirut: Proud Lebanon. Disponível em: <http://proudlebanon.org/time-to-prevent/>. Acesso em: 21 set. 2022.

SHARFSTEIN, J. M.; KILLELEA, A.; DANGERFIELD, D. Long-Acting Cabotegravir for HIV Prevention: Issues of Access, Cost, and Equity. *JAMA*, [s. l.], v. 327, n. 10, p. 921-922, 2022.

SOSA, L. R. M. *et al.* Knowledge of PEP and PrEP among people living with HIV / aids in Brazil. *BMC Public Health*, [s. l.], v. 21, n. 64, 2021.

SPINNER, C. D. *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 151-158, 2016.

STOVER, J.; TENG, Y. The impact of condom use on the HIV epidemic. *Gates Open Research*, [s. l.], v. 5, p. 91, 2021.

SWINDELLS, S. *et al.* Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 382, n. 12, p. 1112-1123, 2020.

UNAIDS. *Global AIDS Update: CONFRONTING INEQUALITIES Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>.

UNAIDS. *Prevenção Combinada*. Brasília: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Brasil. Disponível em: <https://unaids.org.br/prevencao-combinada/>. Acesso em: 13 set. 2022.

WHO. *Guidelines on Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Prevention*. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054097>.

9. Diagnóstico do HIV-1

Para o diagnóstico da infecção recente pelo HIV-1 são utilizadas várias estratégias de testagem em laboratório, que têm o objetivo de melhorar a qualidade do diagnóstico e, ao mesmo tempo, fornecem uma estrutura base que garanta um diagnóstico rápido e seguro (BRASIL, 2013, 2018; WHO, 2019).

O diagnóstico pode ser determinado a partir da detecção direta do HIV-1, podendo ser utilizados o RNA viral ou antígenos liberados no curso da infecção, ou ainda anticorpos IgM (imunoglobulina M) e IgG (imunoglobulina G) produzidos durante a patogênese viral. Para isso são utilizadas amostras biológicas de sangue total, plasma, soro ou fluido oral, a depender do tipo de teste direcionado. O desenvolvimento de técnicas ao longo dos anos que apresentassem adequada sensibilidade e especificidade tem por objetivo a diminuição do tempo de janela imunológica dos indivíduos, período que compreende o início da infecção e a soroconversão passar a ser detectada pelos exames laboratoriais (BRASIL, 2018; PAREKH *et al.*, 2018).

Os testes iniciais utilizados no diagnóstico do HIV-1 podem ser agrupados de 1ª a 4ª geração, por meio de imunoenaios (IE) do tipo ELISA (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Esta técnica

detecta a ligação antígeno-anticorpo como forma de determinação diagnóstica a partir da adição de um terceiro anticorpo ou antígeno conjugado a uma enzima. Uma vez esta interação ocorrendo, o substrato é consumido, emitindo coloração. O ELISA de 1ª geração era do tipo indireto, consistindo na utilização de antígenos aderidos à placa, advindos de lisados de culturas virais. Em seguida, este era incubado com a amostra do paciente e, após sucessivas lavagens para a remoção do conteúdo não aderido, adicionava-se um anticorpo-anti IgG conjugado a uma enzima que emitia assim a reação colorimétrica a partir da degradação do substrato. Como desvantagens, os testes de 1ª geração tinham uma janela de soroconversão de 6 a 8 semanas, além de um excesso de contaminação com produtos da cultura e perda das características das proteínas virais (BRASIL, 2018; ALEXANDER, 2016).

Com o objetivo de melhorar os testes diagnósticos, novas propostas foram aplicadas aos imunoenaios. Assim, foram desenvolvidos os IE de 2ª e 3ª geração, utilizando-se de antígenos recombinantes e/ou peptídeos sintéticos para a detecção, conservando as características antigênicas e fornecendo uma melhor sensibilidade e especificidade aos testes. O IE de 2ª geração seguiu a mesma característica indireta do de 1ª geração, bem como a detecção apenas de um tipo de anticorpo, mas em contrapartida, reduziu o tempo de detecção para 28 a 30 dias de soroconversão. Por sua vez, o de 3ª geração apresenta um procedimento metodológico diferente, chamado ELISA sanduíche. Neste, podem ser adsorvidos na placa tanto anticorpos quanto antígenos sintéticos de captura e, após a incubação com a amostra, adiciona-se um antígeno ou anticorpo conjugado à enzima, respectivamente, formando o “sanduíche”, que ao ser adicionado o substrato, reage emitindo coloração. Nesta perspectiva, além da redução da janela de detecção para 22 a 25 dias, tornou-se possível a detecção de IgM e IgG a partir de uma única reação (BRASIL, 2018; SAAG, 2021).

Por fim, os testes mais avançados que compõem a 4ª geração de IE são também semelhantes aos de 3ª geração, porém, apresentando ainda mais vantagens em relação à janela de detecção, reduzida a 15 dias, bem como sendo possível identificar além de ambos os

anticorpos IgM e IgG, o antígeno p24 do HIV-1, trazendo assim uma alta sensibilidade e especificidade. Uma 5ª geração de IE já é descrita, apresentando características semelhantes às de 4ª geração, porém, alcançando um nível de especificidade de 100%, alinhado à determinação do subtipo viral (HIV-1 ou HIV-2) e se a positividade é decorrente da interação do antígeno ou do anticorpo, não determinada pelos IE da geração anterior (ALEXANDER, 2016; BANGALEE; BHOORA; PUNCHOO, 2021).

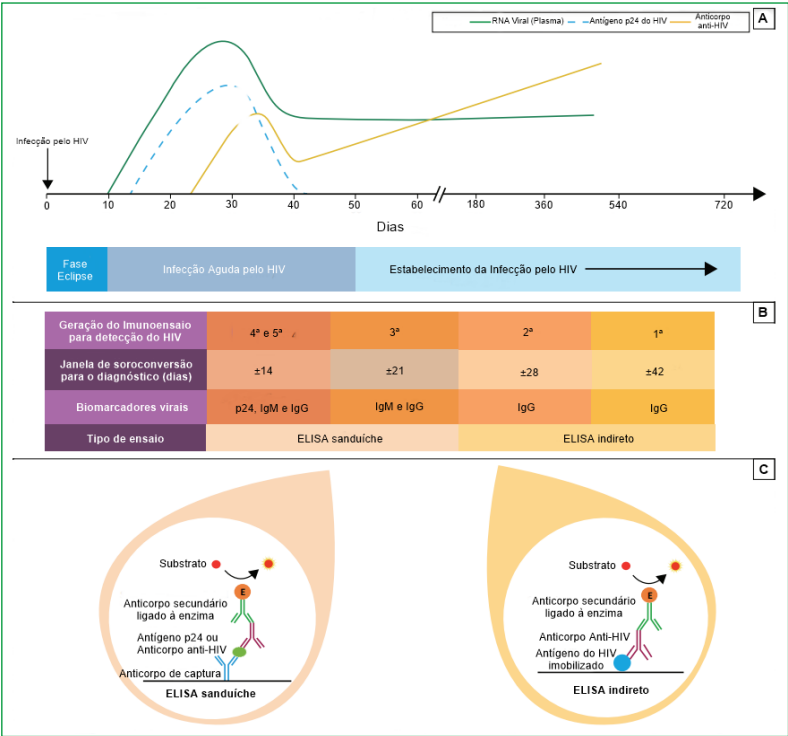
Devido à ampla variedade da resposta no panorama da infecção, outros testes complementares são utilizados para a confirmação dos testes iniciais. Assim, o diagnóstico é determinado a partir da realização de testes imunoenzimáticos, seguidos da confirmação por *western-blot* (WB), *imunoblot* (IB), *imunoblot* rápido (IBR), imunofluorescência indireta (IFI) ou testes moleculares (TM). A depender do tempo de infecção, os testes aplicados podem apontar resultados falso-negativos (KONG *et al.*, 2019; PAREKH *et al.*, 2018; WHO, 2019).

Na prática laboratorial, os testes de 3ª geração são utilizados para o diagnóstico de infecção recente, seguido por testes moleculares para a confirmação diagnóstica. Já para a infecção crônica, a determinação é feita a partir dos testes de 3ª e 4ª geração, seguido de algum dos demais testes confirmatórios (WB, IB, IBR, IFI ou TM). Os testes de última geração são mais utilizados por apresentarem uma maior especificidade e sensibilidade que os de 1ª e 2ª, com a possibilidade de detecção de interações antígeno-anticorpo, bem como a detecção do anticorpo isolado, seja ele IgM e IgG e tempos de janela diagnóstica mais curtos (figura 13) (BRASIL, 2018; RUTSTEIN *et al.*, 2017).

Além desses testes laboratoriais, o desenvolvimento de testes rápidos (TR) para a detecção do vírus ampliou a abordagem diagnóstica e a acessibilidade a tais testes. Os TR utilizam a técnica de imunocromatografia e fornecem aos indivíduos o resultado em cerca de 20 a 30 minutos, uma considerável vantagem em comparação aos demais imunoenaios. Quanto aos critérios de determinação diagnóstica, a sensibilidade desse tipo de teste ainda é menor quando comparado aos IE, aspecto atribuído ao baixo tempo de incubação, enquanto a especificidade é bem avaliada, por uma maior

concentração de antígeno na fase estacionária, direcionando os TR para uma triagem diagnóstica na infecção pelo HIV (BRASIL, 2018; PAREKH *et al.*, 2018).

FIGURA 13. | Diagnóstico da Infecção pelo HIV.



A - O diagnóstico do HIV é determinado a partir de biomarcadores: RNA viral, antígeno p24, imunoglobulinas IgG e IgM. B - Gerações de imunoensaios para detecção do HIV, com ampliação dos biomarcadores por geração, bem como diminuição da janela de soroconversão para detecção. C - Imunoensaios utilizados para a detecção de antígenos e/ou anticorpos para diagnóstico do HIV.

Fonte: adaptado de Bangalee, Bhoora e Puncho (2021).

A aplicação de testes que apresentem uma boa sensibilidade e especificidade, alinhado a um rápido diagnóstico dos indivíduos infectados tem trazido boas melhorias no contexto HIV/aids. Uma vez que fatores como a carga viral plasmática e a contagem de células T CD4+ exercem influência direta nisso, as diretrizes atuais dos

órgãos de saúde determinam que indivíduos diagnosticados e confirmados devem iniciar o tratamento de imediato, independente da quantificação destes parâmetros. Dessa forma, o diagnóstico nos estágios iniciais tem proporcionado ao longo dos anos um maior alcance do sucesso terapêutico, fornecendo uma melhor qualidade de vida e um controle da progressão da doença nas PVHA (GIROIR, 2020; PRABHU *et al.*, 2019;).

Referências

ALEXANDER, T. S. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 249-253, 2016.

BANGALEE, A.; BHOORA, S.; PUNCHOO, R. Evaluation of serological assays for the diagnosis of hiv infection in adults. *South African Family Practice*, [s. l.], v. 63, n. 1, p. e1-e5, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018.

GIROIR, B. P. The time is now to end the HIV epidemic. *American Journal of Public Health*, [s. l.], v. 110, n. 1, p. 22-24, 2020.

KONG, W. H. *et al.* Estimation of the Seroconversion Duration of HIV-1 Antibodies in Individuals With Recent Infection in China. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], v. 10, n. 1322, 2019.

PAREKH, B. S. *et al.* Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*, [s. l.], v. 32, n.1, p. e00064-18, 2018.

PRABHU, S.; HARWELL, J. I.; KUMARASAMY, N. Advanced HIV: diagnosis, treatment, and prevention. *The Lancet HIV*, [s. l.], v. 6, n. 8, p. e540-e551, 2019.

RUTSTEIN, S. E. *et al.* Clinical and public health implications of acute and early HIV detection and treatment: a scoping review. *Journal of the International AIDS Society*, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 21579, 2017.

SAAG, M. S. HIV Infection — Screening, Diagnosis, and Treatment. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 384, n. 22, p. 2131-2174, 2021.

WHO. *Consolidated Guidelines on HIV Testing Services*. Geneva: World Health Organization, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1>.

10.

Estratégias vacinais

Após o isolamento e o início da compreensão dos aspectos fisiopatológicos da infecção, as buscas de medicamentos e vacinas para o HIV-1 tomaram o cenário científico. Em 1984, a secretária de saúde dos Estados Unidos, Margaret Heckler, anunciou em uma coletiva de imprensa que pesquisadores haviam descoberto o vírus causador da aids, e esperava ter uma vacina pronta para testes em cerca de dois anos. Uma previsão bastante otimista, sobretudo para a época, visto que as vacinas levavam cerca de dez anos para serem desenvolvidas. Além disso, havia se passado menos de um ano desde a descoberta do HIV-1 como agente causador da aids, o conhecimento sobre as características biológicas do vírus era escasso e principalmente acerca da sua adaptabilidade em decorrência das altas taxas mutacionais (AVERT, 2022; FLAMING; GEDDES, 2016).

Quatro décadas se passaram e nenhuma vacina eficaz foi desenvolvida. Atualmente, ainda não há uma cura efetiva e reprodutível para as PVHA. A única forma de combater a infecção viral é por meio das drogas antirretrovirais, que precisam ser tomadas diariamente por toda a vida, e a melhor maneira de evitar a transmissão do HIV-1 é por meio das medidas preventivas (ver Capítulo 8), como o uso de preservativos nas relações sexuais

(ECLINICALMEDICINE, 2021; FAUCI; LANE, 2020; RAUBINGER; LEE; PINTO, 2022; THE LANCET, 2021).

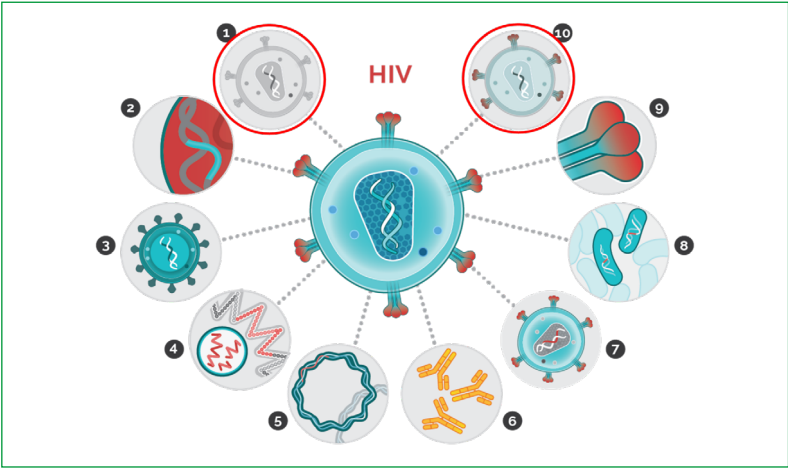
Embora não exista uma cura para a infecção pelo HIV-1, muitas estratégias terapêuticas têm sido sugeridas na tentativa de erradicar o vírus do indivíduo HIV-positivo, bem como para suprimir a replicação viral, prevenindo-se novas infecções e mortes relacionadas à aids (GHOSH *et al.*, 2018; MARGOLIS *et al.*, 2020; SADOWSKI; HASHEMI, 2019).

Entre essas estratégias, os esforços para se criar uma vacina ainda continuam. De acordo com o modo de ação, existem dois tipos principais de vacinas: preventivas e terapêuticas. As mais estudadas e desenvolvidas pela comunidade científica são as preventivas, pois preparam o sistema imunológico para reconhecer e combater um patógeno específico se ele entrar no corpo no futuro. Ou seja, esse tipo de vacina é administrado previamente em um indivíduo que não tem a infecção, que ao entrar em contato com um dado microrganismo após a vacinação, o sistema imune pode reagir mais rapidamente e interromper a infecção ou controlá-la para causar menos danos. As vacinas preventivas podem ser desenvolvidas de várias maneiras, tais como: inativar ou enfraquecer o patógeno para ser injetado no indivíduo, usar partes (estruturas) do patógeno ou combiná-lo com algum outro mecanismo (como vetor) que ajude a desencadear uma resposta imune (figura 14). Essas primeiras (inativação e atenuação) são as mais comuns, mas que não se aplicam para o HIV-1, devido às características do vírus de adaptabilidade e altas taxas mutacionais. Poderia ser um risco para a população testar uma vacina com o patógeno inativado, e principalmente enfraquecido. Então, para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV-1, preconizam-se as outras formas de construção vacinal (EXCLER; ROBB; KIM, 2015; HOKELLO; SHARMA; TYAGI, 2021; HVTN, 2022a; IYER; AMARA, 2014; DOCTROW, 2018).

Desde a descoberta do HIV-1 em 1983, muitas vacinas preventivas vêm sendo desenvolvidas, mas sem sucesso. Geralmente, essas vacinas falham nas fases I e II de testes em humanos. O primeiro sinal de certa eficácia vacinal contra o HIV veio em 2009 com o estudo experimental RV144 realizado em uma população tailandesa com mais de 16 mil participantes adultos. O RV144 consiste em uma combinação de duas vacinas que previamente apresentaram-se eficazes

nos testes clínicos de fase I e II: ALVAC-HIV, que usa o *Canarypox* vírus como um vetor contendo os genes do HIV; e AIDSVAX B/E, que contém a proteína gp120 presente na superfície do HIV-1. Dessa forma, o estudo RV144 usa a estratégia “prime-boost”, onde a vacina ALVAC-HIV (“prime”) atua estimulando a imunidade do indivíduo mediada pelas células T, enquanto a vacina AIDSVAX B/E (“boost”) atua estimulando a produção de anticorpos, que é mediada pelas células B. Durante os testes clínicos, as vacinas foram administradas nos participantes em quatro momentos durante um período de seis meses: no início do estudo (tempo zero) e após quatro, 12 e 24 semanas (figura 15). Esse estudo foi conduzido durante 3.5 anos, no qual o teste das vacinas apresentou uma moderada eficácia de 31% na redução de infecções pelo HIV quando as pessoas que tomaram as vacinas foram comparadas àquelas que receberam o placebo (HSU; O’CONNELL, 2017; DOCTROW, 2018; RERKS-NGARM *et al.*, 2009; ROBINSON, 2018).

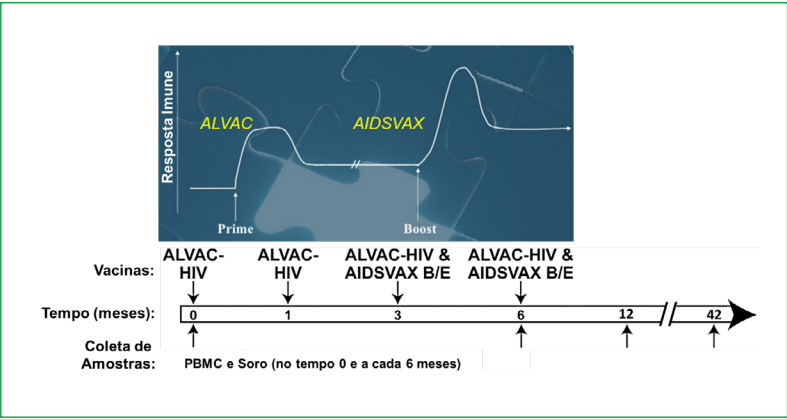
FIGURA 14. | Designs Vacinais.



1) HIV-1 totalmente inativado; 2) peptídeo sintético - pedaço de proteína feito em laboratório; 3) vetor viral recombinante - outro vírus carrega pedaços de HIV-1; 4) RNA carrega pedaços do HIV-1; 5) DNA carrega pedaços do HIV-1; 6) anticorpos amplamente neutralizantes que ligam-se e neutralizam o HIV-1; 7) partículas semelhantes a vírus com mesmo formato do HIV-1, mas com interior modificado; 8) vetor bacteriano recombinante - uma bactéria é utilizada para transportar pedaços do HIV-1; 9) subunidade recombinante - proteínas da estrutura *spike* do HIV-1 são construídas em laboratório; 10) HIV-1 vivo atenuado (enfraquecido). Os círculos em vermelho (1 e 10) destacam as estratégias vacinais não mais recomendadas para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV-1.

Fonte: adaptado de HVTN (2022b).

FIGURA 15. | Esquema vacinal do estudo rv144.



Em destaque como acontece a resposta imune com a estratégia "prime-boost", e os períodos de administração das vacinas e coleta das amostras biológicas dos participantes do estudo rv144. Fonte: adaptado de Andersen-Nissen *et al.* (2021).

Em 2010, surge a Parceria Público-Privada Proteína-Pox (P5), um grupo diversificado de organizações comprometidas com a eficácia protetora modesta observada no estudo rv144. Devido a essa eficácia das vacinas, muitos estudos com base nessas estratégias, e alguns monitorados pela P5, foram surgindo ao longo do tempo, sendo realizados em outras populações que apresentam subtipos diferentes do HIV-1. Os participantes desses estudos também apresentaram respostas imunológicas similares ao rv144 na Tailândia. Então, em 2015, a P5 decide iniciar um estudo experimental (HVTN100) na África do Sul, que até então tinha mais de sete milhões de pessoas infectadas pelo HIV-1, uma prevalência de 20% da população total de PVHA. O estudo também foi baseado no rv144, mas com as vacinas modificadas para o HIV-1 de subtipo C, o mais comum na região. Os pesquisadores demonstraram que a vacina era segura e gerava uma resposta imune satisfatória contra o HIV-1, similar ao rv144. Assim, em 2016, é iniciado um estudo (HVTN702) de larga escala de fase III composto por 5,407 voluntários adultos HIV-negativos oriundos de 14 localidades diferentes da África do Sul. Contudo, os resultados preliminares em 2020 evidenciaram que a

vacina não teve eficácia, pois a quantidade de infecções pelo HIV-1 que ocorreram ao longo do estudo foi similar entre os grupos (quem tomou a vacina e quem tomou o placebo) (ANDERSEN-NISSEN *et al.*, 2021; IYER; AMARA, 2014; NIAID, 2020a, 2020b; ROBINSON, 2018).

Mas, por que é tão difícil desenvolver uma vacina eficaz contra o HIV-1? Existem quatro principais fatores que explicam isso. Os dois primeiros estão diretamente relacionados: não existe uma imunidade natural contra o HIV-1 e, devido a isso, não se consegue determinar o que seria uma resposta imune protetora à infecção pelo HIV-1. Diferente de outras infecções virais, onde os indivíduos conseguem desenvolver uma resposta imunológica adaptativa contra o vírus, quase ninguém consegue se recuperar naturalmente de uma infecção pelo HIV-1 e consequentemente não se tem uma resposta imune específica relacionada a esse vírus. Sem um modelo de imunidade natural, não haveria como identificar uma resposta imune que seja eficaz contra o HIV-1 e, portanto, desenvolver uma vacina contra o vírus é muito mais difícil (LUO, 2022; HISTORY OF VACCINES, 2022; POUDRIER; THIBODEAU; ROGER, 2012).

Perceba que foi utilizada a expressão “quase ninguém”, pois um grupo muito raro de pessoas (menos de 0,5% das PVHA) conseguem suprimir a replicação viral a níveis indetectáveis no sangue por um longo tempo, geralmente muitos anos, mesmo sem tratamento. Esses indivíduos são denominados de “controladores de elite”. Pouco ainda se sabe sobre os mecanismos que esses pacientes possuem para conseguir controlar e manter a carga viral suprimida. Existem algumas evidências que sugerem a influência de fatores genéticos do indivíduo e/ou adaptação do sistema imunológico aos estágios da infecção pelo HIV-1. Muitos estudos vêm sendo realizados com os controladores de elite, e espera-se conseguir estabelecer novas estratégias que possibilitem desenvolver vacinas eficazes (COHEN, 2020; SINCLAIR, 2021).

O terceiro desafio é a alta variabilidade do HIV-1 devido à sua elevada taxa mutacional durante as replicações. O HIV-1 atualmente já apresenta diversos subtipos virais (ver Capítulo 3), que são geneticamente bem distintos, dificultando ainda mais estabelecer um alvo para as vacinas. À medida que o vírus evolui, é provável que mais

subtipos virais continuem a emergir. Isso representa um grande obstáculo, pois uma vacina que protege contra um subtipo pode não fornecer proteção contra os outros (BBOSA; KALEEBU; SSEMWANGA, 2019; FANALES-BELASIO *et al.*, 2010; HEMELAAR, 2012).

Por fim, não existe um modelo animal que prevê com segurança a eficácia da vacina em humanos. Sabe-se que modelos animais são uma ferramenta importante na compreensão do curso da infecção e da resposta imune na maioria das doenças, bem como no desenvolvimento de vacinas. Contudo, os testes de vacinas contra o HIV-1 em animais ainda não rendem previsões precisas de como as vacinas funcionam em humanos. Os pesquisadores continuam a realizar estudos clínicos testando vacinas contra o SIV, o vírus de primatas não humanos relacionado ao HIV, e contra híbridos geneticamente modificados de SIV e HIV na esperança de usar abordagens semelhantes contra o HIV-1 (HISTORY OF VACCINES, 2022; HOKELLO; SHARMA; TYAGI, 2021).

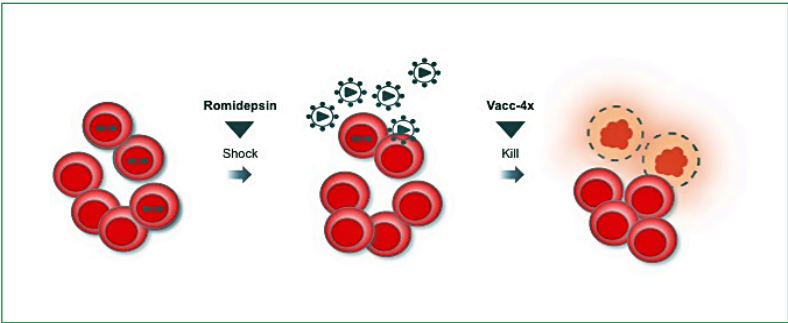
Apesar das dificuldades encontradas, o objetivo de desenvolver uma vacina preventiva contra o HIV-1 continua sendo considerada a melhor estratégia para a erradicação do vírus. Recentemente, a empresa Moderna em parceria com a Iniciativa Internacional de Vacinas Contra a Aids (IAVI, sigla em inglês) iniciaram o programa de desenvolvimento de vacina de RNAm contra o HIV-1. Espera-se alcançar o mesmo sucesso atingido no desenvolvimento das vacinas contra o vírus SARS-COV-2, causador da pandemia da covid-19. Os ensaios clínicos ainda estão na Fase I, mas, se eficaz, uma vacina preventiva pode impactar substancialmente a pandemia de HIV/aids e melhorar a saúde pública, reduzindo a incidência de novas infecções globalmente (IAVI, 2022; VESPER, 2022).

E as vacinas terapêuticas? Esse tipo de vacina funciona semelhante aos medicamentos antirretrovirais (discutidos no próximo capítulo): pode diminuir a taxa de progressão da doença para AIDS quando o HIV-1 já está no corpo, ou ajuda a controlar a carga viral no sangue, prevenindo a transmissão do vírus. Além disso, as vacinas terapêuticas podem ser usadas como adjuvantes da terapia anti-HIV para controlar a replicação viral, uma forma dos pacientes usarem

menos medicamentos no tratamento ou até mesmo doses mais baixas (HISTORY OF VACCINES, 2022; HVTN, 2022).

Alguns estudos recentes vêm evidenciando a eficácia de uma vacina terapêutica (a Vacc-4x) usada em combinação com outro medicamento (a romidepsina) contra o HIV-1. A Vacc-4x é uma vacina baseada na proteína p24 do HIV-1 (presente no capsídeo viral), que atua melhorando e mantendo as respostas imunes mediadas por células contra o vírus durante o tratamento antirretroviral, por estimular a proliferação dos linfócitos T. Já a romidepsina é um produto natural obtido da bactéria *Chromobacterium violaceum*, usado como um agente anticâncer por atuar intracelularmente e inibir as enzimas histona desacetilases (HDAC). Consequentemente, isso resulta em alterações na expressão gênica e na diferenciação celular, parada do ciclo celular e apoptose. Por induzir a diferenciação celular, a romidepsina estimula a ativação de células T naive em repouso (inativas) expondo assim o HIV-1 dos reservatórios e induzindo a morte por apoptose dessas células. Dessa forma, a combinação da Vacc-4x com a romidepsina usa a estratégia “Shock and Kill”, que tem como objetivo expor o HIV-1 latente e destruí-lo bem como as células infectadas (figura 16) (LETH et al., 2016; POLLARD et al., 2014; SOGAARD et al., 2015).

FIGURA 16. | Esquema da estratégia vacinal “Shock and Kill”.



Combinação do inibidor de HDAC romidepsina com a vacina terapêutica Vacc-4x.
Fonte: Bancroft (2016).

Essa estratégia ainda não substitui a terapia anti-HIV, mas pode ser uma boa opção como adjuvante do tratamento antirretroviral. Apesar de estudos ainda estarem sendo realizados, a combinação Vacc-4x e romidepsina tem se mostrado eficaz, pois evidências até o momento demonstram redução da carga viral plasmática e dos reservatórios do HIV, além de manter a contagem de células T CD4+ em níveis quase-normais nos pacientes HIV-positivos (ABNER; JORDAN, 2019; LETH *et al.*, 2016; MARGOLIS, 2020; ROCKSTROH *et al.*, 2019).

Referências

ABNER, E.; JORDAN, A. HIV “shock and kill” therapy: In need of revision. *Antiviral Research*, [s. l.], v. 166, p. 19-34, 2019.

ANDERSEN-NISSEN, E. *et al.* Innate immune signatures to a partially-efficacious HIV vaccine predict correlates of HIV-1 infection risk. *PLOS Pathogens*, [s. l.], v. 17, n. 3, p. e100936, 2021.

AVERT. *HIV Timeline*. Disponível em: <https://timeline.avert.org>. Acesso em: 20 set. 2022.

BANCROFT, D. On the way to a ‘Functional’ HIV Cure? Norway Vaccine clears viral load in 88% of Patients. *Labiotech*, 2016. Disponível em: <https://www.labiotech.eu/trends-news/hiv-cure-bionor-vaccine-celgene/>. Acesso em: 20 set. 2022.

BBOSA, N.; KALEEBU, P.; SSEMWANGA, D. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS*, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 153-160, 2019.

COHEN, J. How ‘elite controllers’ tame HIV without drugs. *Science*, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/how-elite-controllers-tame-hiv-without-drugs>. Acesso em: 10 set. 2022.

DOCTROW, B. Progress Toward an HIV Vaccine. Bethesda: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, 2018. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/infographic-hiv-vaccine>. Acesso em: 15 ago. 2022.

ECLINICALMEDICINE. Four decades of HIV/AIDS — where do we stand? *eClinicalMedicine*, [s. l.], v. 35, n. 100943, 2021.

EXCLER, J. L.; ROBB, M. L.; KIM, J. H. Prospects for a Globally Effective HIV-1 Vaccine. *American Journal of Preventive Medicine*, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 307-318, 2015.

FANALES-BELASIO, E. *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanita*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Four Decades of HIV/AIDS — Much Accomplished, Much to Do. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 383, n. 1, p. 1-4, 2020.

FLAMING, N.; GEDDES, L. The hunt for an HIV vaccine. In: 60 years of immunology: past, present and future. London: *British Society for Immunology*, [s. l.], 2016. Dispo-

nível em: https://www.immunology.org/sites/default/files/2022-09/BSI_60_Years_Report.pdf. Acesso em: 19 set. 2022.

GHOSN, J. et al. HIV. *The Lancet*, [s. l.], v. 392, n. 10148, p. 685-697, 2018.

HEMELAAR, J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 182-192, 2012.

HISTORY OF VACCINES. The Development of HIV Vaccines. Philadelphia: *The College of Physicians of Philadelphia*. Disponível em: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/future-immunization/development-hiv-vaccines#Source-3>. Acesso em: 30 ago. 2022.

HOKELLO, J.; SHARMA, A. L.; TYAGI, M. An Update on the HIV DNA Vaccine Strategy. *Vaccines*, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 605, 2021.

HSU, D. C.; O'CONNELL, R. J. Progress in HIV vaccine development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1018-1030, 2017.

HVTN. How Vaccines Work. Seattle: *HIV Vaccine Trials Network*, 2022a. Disponível em: <https://www.hvtn.org/hiv-study-basics/key-hiv-vaccine-topics/how-vaccines-work.html>. Acesso em: 19 set. 2022.

HVTN. Types of Vaccines. Seattle: *HIV Vaccine Trials Network*, 2022b. Disponível em: <https://www.hvtn.org/hiv-study-basics/key-hiv-vaccine-topics/types-of-vaccines.html>. Acesso em: 19 set. 2022.

IAVI. IAVI and Moderna launch first-in-Africa clinical trial of mRNA HIV vaccine development program. *International AIDS Vaccine Initiative*, 2022. Disponível em: <https://www.iavi.org/news-resources/press-releases/2022/iavi-and-moderna-launch-first-in-africa-clinical-trial-of-mrna-hiv-vaccine-development-program>. Acesso em: 13 set. 2022.

IYER, S. S.; AMARA, R. R. DNA/MVA Vaccines for HIV/AIDS. *Vaccines*, [s. l.], v. 2, p. 160-178, 2014.

LETH, S. et al. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial. *The Lancet HIV*, [s. l.], v. 3, n. 10, p. e463-e472, 2016.

LUO, M. Natural Immunity against HIV-1: Progression of Understanding after Association Studies. *Viruses*, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1243, 2022.

MARGOLIS, D. M. et al. Curing HIV: Seeking to Target and Clear Persistent Infection. *Cell*, [s. l.], v. 181, n. 1, p. 189-206, 2020.

NIAID. An Empirical Approach to HIV Vaccine Development. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, 2020a. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/empirical-approach>. Acesso em: 10 set. 2022.

NIAID. Experimental HIV Vaccine Regimen Ineffective in Preventing HIV. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, 2020b. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/experimental-hiv-vaccine-regimen-ineffective-preventing-hiv>. Acesso em: 10 set. 2022.

POLLARD, R. B. *et al.* Safety and efficacy of the peptide-based therapeutic vaccine for HIV-1, Vacc-4x: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 291-300, 2014.

POUDRIER, J.; THIBODEAU, V.; ROGER, M. Natural Immunity to HIV: A Delicate Balance between Strength and Control. *Clinical and Developmental Immunology*, [s. l.], v. 2012, n. 875821, 2012.

RAUBINGER, S.; LEE, F. J.; PINTO, A. N. HIV: the changing paradigm. *Internal Medicine Journal*, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 542-549, 2022.

RERKS-NGARM, S. *et al.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 361, n. 23, p. 2209-2220, 2009.

ROBINSON, H. L. HIV/AIDS Vaccines: 2018. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [s. l.], v. 104, n. 6, 1062-1073, 2018.

ROCKSTROH, K. J. Re-boost immunizations with the peptide-based therapeutic HIV vaccine, Vacc-4x, restores geometric mean viral load set-point during treatment interruption. *PLOS ONE*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. e0210965, 2019.

SADOWSKI, I.; HASHEMI, F. B. Strategies to eradicate HIV from infected patients: elimination of latent provirus reservoirs. *Cellular and Molecular Life Sciences*, [s. l.], v. 76, n. 18, p. 3583-3600, 2019.

SINCLAIR, A. What is an elite controller? *NAM aidsmap*, 2021. Disponível em: <https://www.aidsmap.com/about-hiv/faq/what-elite-controller>. Acesso em: 20 set. 2022.

SOGAARD, O. S. *et al.* The Dipeptide Romidepsin Reverses HIV-1 Latency In Vivo. *PLOS Pathogens*, [s. l.], v. 11, n. 9, p. e1005142, 2015.

THE LANCET. 40 years of HIV/AIDS: a painful anniversary. *The Lancet*, [s. l.], v. 397, n. 10290, p. 2125, 2021.

VESPER, I. Cautious optimism for trials of mRNA-based HIV vaccine. *SciDev.Net*, 2022. Disponível em: <https://www.scidev.net/global/features/cautious-optimism-for-trials-of-mrna-based-hiv-vaccine/>. Acesso em: 13 set. 2022.

11.

Antirretrovirais e TARV

Desde a descoberta do HIV-1 e o crescente número de PVHA mundialmente, houve um aumento acentuado em pesquisas pela comunidade científica mundial para a descoberta de drogas antirretrovirais. O desenvolvimento desses medicamentos anti-HIV surgiu ainda na década de 1980, com o objetivo de impedir a multiplicação do vírus no organismo e sua disseminação. Em 1987, a *Food and Drug Administration* (FDA), a agência federal do departamento de saúde americano, aprovou a utilização do primeiro fármaco antirretroviral no tratamento das PVHA, a azidotimidina (AZT) ou zidovudina (ZVD), um fármaco pertencente à classe dos INTR, que foi por algum tempo o único disponível no tratamento contra o HIV-1 (ARTS; HAZUDA, 2012; MAEDA *et al.*, 2019; SANDSTROM; KAPLAN, 1987; TSENG; SEET; PHILLIPS, 2014).

No início da pandemia de HIV/aids existiam poucos antirretrovirais aprovados e disponíveis no mercado, e assim, os tratamentos anti-HIV eram baseados em um único fármaco (monoterapia) ou na combinação de dois, geralmente da mesma classe. Contudo, evidências científicas demonstraram baixa eficácia na administração dos fármacos nessas formas terapêuticas. Apesar de manterem

a replicação viral suprimida, o fato de serem utilizados em regime monoterápico ou combinação de dois da mesma classe, contribuiu para o rápido desenvolvimento da resistência viral. Então, ao longo dos anos foram sendo criados fármacos de diferentes classes, aumentando consideravelmente o número de drogas anti-HIV produzidas e implementadas e aprimorando cada vez mais o tratamento para as PVHA (ARTS; HAZUDA, 2012; CULLY, 2018; DE CLERCQ; LI, 2016; KEMNIC; GULICK, 2022).

Neste contexto, a empresa alemã Merck e o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID, sigla em inglês) dos EUA anunciaram em 1995 o início de testes a partir da combinação de três fármacos, formando a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês, *High Active Antiretroviral Therapy*). Um ano depois, essa estratégia terapêutica foi aplicada e expandida mundialmente, sendo usada até os dias atuais, mas denominada agora como TARV (terapia antirretroviral), e o termo HAART foi extinto. A adoção de esquemas combinados e a produção de mais classes de medicamentos permitiu ao longo dos anos que indivíduos HIV-positivos, desde que seguindo protocolos e diretrizes médicas, obtivessem um melhor controle da infecção viral. Além disso, têm proporcionado uma melhor qualidade de vida bem como um aumento expressivo na expectativa de vida das PVHA (BENZAKEN *et al.*, 2019; FORSYTHE *et al.*, 2019; WHO, 2016).

Atualmente, estão disponíveis no mercado diversos fármacos anti-HIV (Tabela 1), usados normalmente em combinações de três drogas, que constituem a TARV. Esses fármacos não eliminam completamente o vírus, que permanece em latência proviral nas células infectadas, mas suprime a replicação viral, evitando o enfraquecimento do sistema imunológico e aumentando o tempo e a qualidade de vida dos indivíduos vivendo com HIV/aids. Ademais, essa supressão do vírus impede também os eventos de transmissão viral. Tais drogas podem ser divididas em sete classes de acordo com o seu modo de ação (figura 17) (CAMBOU; LANDOVITZ, 2020; DE CLERCQ; LI, 2016; MAEDA *et al.*, 2019; PAU; GEORGE, 2014; TSENG; SEET; PHILLIPS, 2014):

TABELA 1. | Atuais drogas anti-HIV aprovadas para uso na terapia antirretroviral.

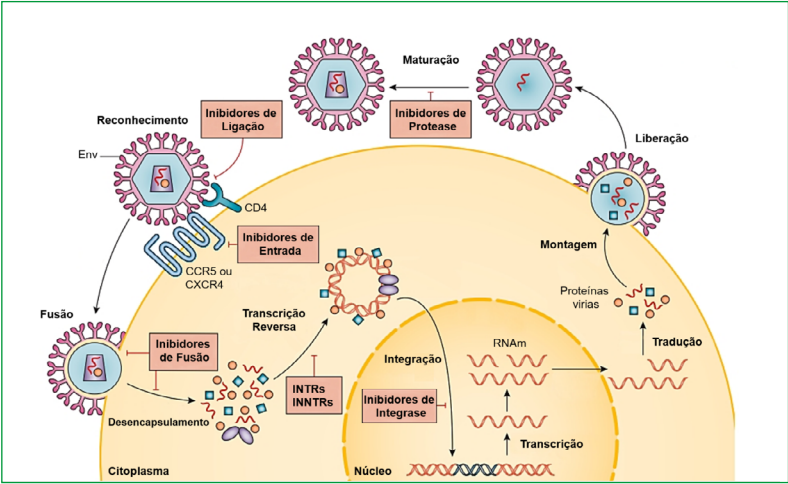
Classe	Nome Genérico (Sigla)	Nome Comercial	Ano de Aprovação
Inibidor de Ligação (IL)	Ibalizumab (IBA)	Trogarzo	2018
	Fostemsavir (FTR)	Rukobia	2020
Inibidor de Entrada (IE)	Maraviroc (MVC)	Celsentri	2007
Inibidor de Fusão (IF)	Enfuvirtida (T-20)	Fuzeon	2003
Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa (INTR)	Zidovudina (ZVD) ou Azidotimidina (AZT)	Retrovir	1987
	Lamivudina (3TC)	Epivir	1995
	Abacavir (ABC)	Ziagen	1998
	Fumarato de Tenofovir (TDF)	Viread	2001
	Emtricitabina (FTC)	Emtriva	2003
	Tenofovir Alafenamida (TAF)	Vemlidy	2016
Inibidor Não-Nucleosídeo da Transcriptase Reversa (INNTR)	Nevirapina (NVP)	Viramune	1996
	Efavirenz (EFV)	Sustiva	1998
	Etravirina (ETR)	Intelence	2008
	Rilpivirine (RPV)	Edurant	2011
	Doravirine (DOR)	Pifeltro	2018
Inibidor de Integrase (INI)	Raltegravir (RAL)	Isentress	2007
	Elvitegravir (EVG)	Vitekta	2012
	Dolutegravir (DTG)	Tivicay	2013
	Bictegravir (BIC)	Biktarvy	2018
	Cabotegravir (CAB)	Vocabria	2021
Inibidor de Protease (IP)	Saquinavir (SQV)	Invirase	1995
	Ritonavir (RTV ou r)	Norvir	1996
	Lopinavir (LPV)	Kaletra*	2000
	Atazanavir (ATV)	Reyataz	2003
	Fosamprenavir (FOS) ou Amprenavir (APV)	Lexiva, Telzir	2003
	Tipranavir (TPV)	Aptivus	2005
	Darunavir (DRV)	Prezista	2006

*Kaletra é a combinação de LPV e RTV (LPV/r).

Fonte: adaptado de Maeda *et al.* (2019).

1. Inibidores de Ligação (IL): Tipo I – são anticorpos que se ligam aos receptores CD4 e atuam como inibidor pós-ligação, pois impedem que a proteína gp120 do HIV-1 mude sua conformação dificultando a ligação do vírus aos correceptores; Tipo II – ligam-se à gp120 do envelope viral, impossibilitando a interação do vírus com a célula hospedeira, e consequentemente, prevenindo a entrada do HIV-1;
2. Inibidores de Entrada (IE): ligam-se ao correceptor CCR5 na célula, atuando como antagonista de CCR5 e bloqueando a entrada do HIV-1 de cepa R5 nas células-alvo;
3. Inibidores de Fusão (IF): ligam-se à proteína gp41 do vírus, impedindo o rearranjo estrutural dessa proteína, e assim, bloqueando a fusão do vírus à membrana celular hospedeira;
4. Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR): são análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos que atuam na enzima transcriptase reversa, interrompendo a síntese do material genético do vírus;
5. Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INN-TR): impedem a síntese do material genético do vírus por se ligarem a sítios alostéricos da transcriptase reversa, inibindo sua atividade;
6. Inibidores de Integrase (INI): agem no bloqueio da atividade da enzima integrase responsável pela inserção do DNA viral ao DNA humano. Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células;
7. Inibidores de Protease (IP): interagem com a protease viral, impedindo o processamento correto das proteínas e suprimindo a infectividade das partículas virais.

FIGURA 17. | As principais classes de antirretrovirais e as etapas do ciclo viral que são bloqueadas pelas drogas.



Fonte: adaptado de Deeks *et al.* (2015).

O Brasil foi o primeiro país a distribuir gratuitamente os antirretrovirais para os indivíduos portadores do HIV-1. Desde 1996, logo após a implementação da terapia anti-HIV combinada, foi estabelecida a oferta universal ao tratamento antirretroviral, que permitiu reduzir a morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV-1, e consequentemente, aumentou a sobrevivência e a qualidade de vida das PVHA no país (BRASIL, 2018; WOLFF *et al.*, 2017).

Durante os primeiros anos da TARV, ainda na década de 90, houve diferentes indicações para o início do tratamento com relação à contagem de células T CD4+. Inicialmente, preconizou-se que a terapia deveria ser administrada para indivíduos cuja contagem de linfócitos T CD4+ estivesse abaixo de 500 células/mm³ de sangue. Nesse período, apenas cerca da metade dos indivíduos tratados apresentavam supressão viral completa. Já no início dos anos 2000, o limiar para tratamento de adultos assintomáticos diminuiu para abaixo de 200 células/mm³ de sangue. Essa mudança deu-se, principalmente, devido à toxicidade dos antirretrovirais que

compunham a terapia (BRASIL, 2008; CHÉRET *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2018; WOLFF *et al.*, 2017).

Atualmente, recomenda-se o início da TARV para todas as PVHA assim que são diagnosticadas com a infecção, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico (contagem de células T CD4+). Além disso, algumas situações exigem maior urgência no início da TARV, tais como: gestantes, indivíduos HIV-positivos com contagem de células T CD4+ <350 células/ μ L e quadro clínico avançado da doença. A recomendação de início precoce da TARV tem proporcionado melhores respostas terapêuticas aos pacientes. No entanto, é importante destacar que em países onde os recursos são limitados e, consequentemente, apresentam menor disponibilidade de fármacos, a prioridade no início da TARV é para indivíduos em estágios mais avançados da infecção (CHÉRET *et al.*, 2015; WHO, 2015).

Até 2016, a OMS estabelecia como primeira linha de antirretrovirais para terapia anti-HIV uma combinação de dois INTR e um INNTR: TDF ou AZT + 3TC + EFZ ou NVP. Contudo, com os avanços nos estudos com esses esquemas antirretrovirais e uma forma de minimizar a resistência viral que vinha sendo reportada, o atual esquema recomendado pela OMS consiste em dois INTR e um INI: TDF + 3TC + DTG; ou dois INTR e um INNTR, sendo: TDF + 3TC + EFZ400 (efavirenz 400 mg). Esses novos esquemas terapêuticos têm sido associados com uma melhor tolerabilidade dos pacientes, maior eficácia antirretroviral, taxas mais baixas de descontinuação do tratamento, uma maior barreira genética à resistência e menos interações medicamentosas. Já na segunda linha de esquemas, geralmente utilizada em caso de falha da primeira, o INNTR podia ser substituído por um IP com ritonavir (r). Neste caso os antirretrovirais recomendados eram: LPV e ATV. Entretanto, após as novas recomendações em 2016, esses antirretrovirais passaram a ser substituídos pelos: DRV/r (um IP/r) e o RAL (um INI). Essas são algumas das diretrizes estabelecidas pela OMS que os diferentes países vêm adotando no tratamento anti-HIV e atualizando ao longo do tempo (WHO, 2016, 2017).

Referências

- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. a007161, 2012.
- BENZAKEN, A. S. *et al.* Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: Is it time for HIV cure in the country? *AIDS Research and Therapy*, [s. l.], v. 16, n. 19, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018.
- CAMBOU, M. C.; LANDOVITZ, R. J. Novel Antiretroviral Agents. *Current HIV/AIDS Reports*, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 118-124, 2020.
- CHÉRET, A. *et al.* Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD41 T cells and can induce remission. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [s. l.], v. 70, n. 7, p. 2108-2120, 2015.
- CULLY, M. Protease inhibitors give wings to combination therapy. *Nature Milestones*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 16, 2018.
- DE CLERCQ, E.; LI, G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical Microbiology Reviews*, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 695-747, 2016.
- DEEKS, S. G. *et al.* HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, [s. l.], v. 1, n. 15035, 2015.
- FORSYTHE, S. S. *et al.* Twenty years of antiretroviral therapy for people living with HIV: Global costs, health achievements, economic benefits. *Health Affairs*, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 1163-1172, 2019.
- KEMNIC, T. R.; GULICK, P. G. HIV Antiretroviral Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020680>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- MAEDA, K. *et al.* Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 19, n. 18, p. 1621-1649, 2019.
- PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 371-402, 2014.
- SANDSTRÖM, E. G.; KAPLAN, J. C. Antiviral therapy in AIDS. Clinical pharmacological properties and therapeutic experience to date. *Drugs*, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 372-390, 1987.
- SONG, A. *et al.* From CD4-based initiation to treating all HIV-infected adults immediately: An evidence-based meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 9, n. 212, 2018.

TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The Evolution of Three Decades of Antiretroviral Therapy: Challenges, Triumphs and the Promise of the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 182-194, 2014.

WHO. *Guidelines on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV*. Geneva: World Health Organization, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509565>.

WHO. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>.

WHO. *Transition to new antiretrovirals in HIV programmes*. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2017.20>.

WOLFF, M. J. *et al.* A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. *PLOS ONE*, [s. l.], v. 12, n. 6, p. e0179769, 2017.

12.

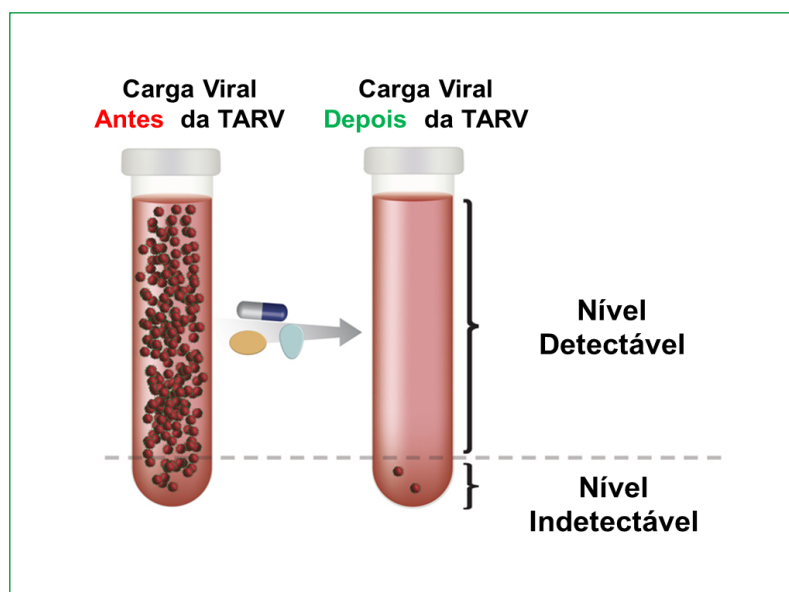
Respostas à TARV

Durante a TARV é realizado um monitoramento da carga viral plasmática (CVP) nos pacientes, com o objetivo de avaliar a resposta virológica. A primeira quantificação da CVP é feita antes de iniciar a TARV, e depois, a cada 2-3 meses após início do tratamento. Caso ocorra falha do tratamento e, portanto, necessidade da troca de regime terapêutico, uma nova quantificação deve ser realizada em cerca de 8 semanas após o início do novo regime. Em situações em que não há nenhuma intercorrência, esse acompanhamento de CVP, após um ano, passa a ser realizado periodicamente em intervalos de 6 meses. Para caracterização da falha terapêutica, a falha virológica é o principal parâmetro, que é definida quando o indivíduo após seis meses de tratamento não suprime a CVP a níveis indetectáveis ou apresenta o rebote (CVP detectável e persistente do HIV-1) nos pacientes que mantinham supressão viral durante a TARV (BRASIL, 2018; NIH, 2021; SES-RS, 2016; WHO, 2016).

Uma carga viral indetectável significa que o nível de RNA do HIV-1 no sangue está abaixo do limite necessário para detecção por um teste de CVP (figura 18). A quantidade de carga viral do HIV-1 considerada indetectável varia de acordo com o tipo de método

laboratorial utilizado, variando de <20 a <75 cópias/mL de plasma. A técnica molecular mais utilizada nesses casos de acompanhamento da CVP nos pacientes é a RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase). Uma carga viral indetectável não significa que o HIV-1 está erradicado, mas um paciente HIV-positivo e com CVP indetectável tomando TARV tem risco muito reduzido de transmitir o vírus para um parceiro sexual HIV-negativo (BRASIL, 2018; MYLONAKIS; PALIOU; RICH, 2001; NIH, 2021).

FIGURA 18. | Carga viral plasmática (CVP) do HIV-1 antes e depois da terapia antirretroviral (TARV).

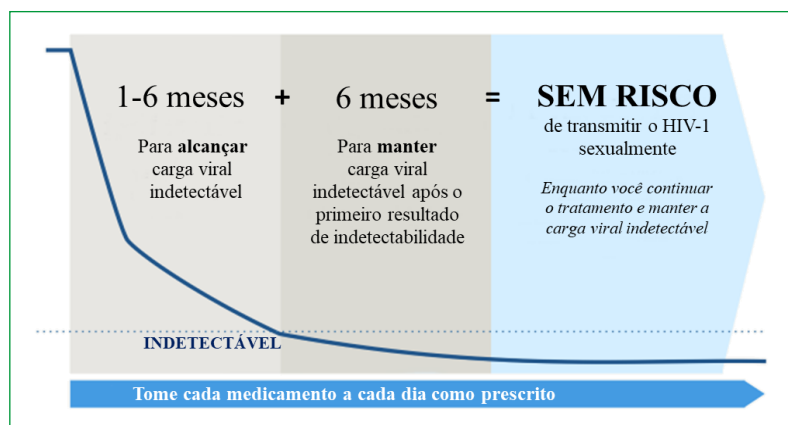


Fonte: adaptado de NIH (2021).

Na última década, com os avanços da TARV foi possível observar um aumento progressivo de sucesso na resposta terapêutica. Mais de 80% dos pacientes atingem CVP indetectável em até seis meses após início do tratamento e conseguem manter a supressão viral ao longo do tempo. Um dos mais notáveis benefícios dessa supressão do HIV-1 por meio da TARV é a intransmissibilidade do vírus devido

a indetectabilidade, do inglês *Undetectable = Untransmittable* (U = U). Este conceito, baseado em fortes evidências científicas, assume que indivíduos HIV-positivos em TARV e com CVP suprimida podem não transmitir sexualmente o vírus para outras pessoas, visto que o HIV-1 se encontra em concentrações desprezíveis no sêmen, e em secreções vaginais e anais, demonstrando assim a eficácia e importância da terapia anti-HIV também para prevenção. Para assegurar o conceito de intransmissibilidade (U=U), é necessário que o paciente HIV-positivo em TARV alcance carga viral indetectável em até seis meses de terapia e mantenha esta supressão por mais seis meses. Ou seja, estará em TARV por no mínimo um ano com CVP suprimida e prolongada (figura 19) (BRASIL, 2018; EISINGER; DIEFFENBACH; FAUCI, 2019; NIAID, 2019, 2020; WHO, 2016).

FIGURA 19. | Tempo e a maneira para manter a carga viral indetectável.



Uma vez com a CVP indetectável e de forma prolongada, o paciente HIV-positivo em TARV não transmite mais o HIV-1 por relações sexuais.

Fonte: adaptado de NIAID (2020).

Essas evidências têm possibilitado o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (Unaids, do inglês *Joint United Nations Programme on HIV/Aids*) desenvolver campanhas que visam acabar com a epidemia mundial da aids até o ano de 2030, reduzindo o número de novas infecções e de mortes relacionadas a aids, e

eliminando o estigma e a discriminação associado ao HIV (UNAIDS, 2021, 2022a; WHO, 2016).

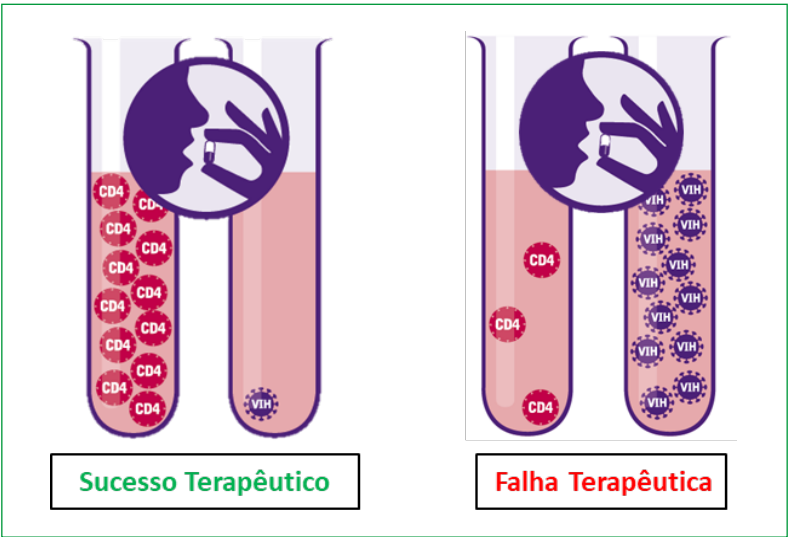
Desde a sua criação em 1996 pela ONU, o Unaid tem realizado muitas ações no combate ao HIV/aids, que objetivam prevenir o avanço do vírus, promover tratamento e assistência aos infectados pelo HIV e reduzir o impacto socioeconômico da epidemia nos países afetados. Usualmente, tem alcançado sucesso em suas propostas. Dentro desse contexto, em 2014, o Unaid estabeleceu o objetivo da “Meta 90-90-90”, que propunha que até o final do ano de 2020, 90% das PVHA fossem diagnosticadas, 90% desses diagnosticados estivessem em tratamento e 90% desses em terapia alcançassem o sucesso terapêutico, ou seja, supressão da CVP. Com essa estratégia, até o ano de 2030, o número de novas infecções pelo HIV-1 e mortes relacionadas à aids reduziria em até 80%. Para isso, é necessária a ampliação nos métodos de diagnóstico do HIV, expandir o acesso à TARV e melhorar a adesão ao tratamento e qualidade na assistência às PVHA. Até o final de 2019, alguns países já tinham conseguido atingir os 90-90-90 e passaram a aderir a novas metas (95-95-95), enquanto vários outros estavam bem próximos de alcançar os três 90. No Brasil, cerca de 94% dos pacientes HIV-positivos em TARV alcançam esse sucesso terapêutico. Atualmente, dos 38,4 milhões de PVHA ao redor do mundo, das quais 85% foram diagnosticadas e sabem seus status clínico, 88% delas estão em TARV e 92% dessas em tratamento apresentam supressão da carga viral. Contudo, o número total de indivíduos infectados pelo HIV que estão em tratamento antirretroviral ainda não é satisfatório para os objetivos do Unaid - 75% (~28,7 milhões) até o final de 2021. Ou seja, quase dez milhões de PVHA não têm acesso aos antirretrovirais, ainda sendo necessária a melhoria neste quesito (HILL; POZNIAK, 2015; UNAIDS, 2017, 2020, 2022b; WHO, 2016).

Apesar das taxas de sucesso terapêutico serem elevadas, muitos pacientes ainda apresentam falha da terapia anti-HIV (falha virológica - CVP detectável) e precisam de alterações em seus esquemas antirretrovirais, algumas vezes necessitando do “esquema de resgate” (esquema utilizado em casos de falha a primeira linha e segunda linha de antirretroviral). A falha terapêutica é consequência

de inúmeros fatores, tais como baixa adesão ao tratamento, esquema antirretrovirais inadequados, resistência viral e fatores farmacológicos (interações medicamentosas, erros de prescrição, má absorção e/ou eliminação acelerada dos antirretrovirais). (ALDOUS; HAUBRICH, 2009; BRASIL, 2018; LEDERGERBER *et al.*, 2004; TSENG; SEET; PHILLIPS, 2014; WHO, 2016).

Dessa forma, a TARV visa suprimir a CVP no organismo a níveis indetectáveis, diminuir as morbimortalidades associadas ao HIV-1 e a taxa de progressão da doença, diminuir as taxas de transmissão viral e, como uma consequência, espera-se que ocorra a reconstituição imunológica (recuperação dos níveis de linfócitos T CD4+). Existem casos em que apesar da supressão da CVP do HIV durante o tratamento, o indivíduo apresenta deficiência na reconstituição do número de linfócitos T CD4+, caracterizando assim, a falha na recuperação imunológica. No entanto, mesmo na ausência de benefício imunológico, a supressão viral completa ainda é o que define o sucesso terapêutico (figura 20) (BACK; MARZOLINI, 2020; BRASIL, 2018; CORBEAU; REYNES, 2011; PAU; GEORGE, 2014; YANG *et al.*, 2020).

FIGURA 20. | Respostas terapêuticas à TARV.



Fonte: adaptado de NAM (2010).

Referências

- ALDOUS, J. L.; HAUBRICH, R. H. Defining treatment failure in resource-rich settings. *Current Opinion in HIV and AIDS*, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 459-466, 2009.
- BACK, D.; MARZOLINI, C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *Journal of the International AIDS Society*, [s. l.], v. 23, n. 2, p. e25449, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018.
- CORBEAU, P.; REYNES, J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *BLOOD*, [s. l.], v. 117, n. 21, p. 5582-5590, 2011.
- EISINGER, R. W.; DIEFFENBACH, C. W.; FAUCI, A. S. HIV viral load and transmissibility of HIV infection undetectable equals untransmittable. *Journal of the American Medical Association*, [s. l.], v. 321, n. 5, p. 451-452, 2019.
- HILL, A.; POZNIAK, A. HIV treatment cascades: how can all countries reach the UNAIDS 90 – 90 – 90 target? *AIDS*, [s. l.], v. 29, n. 18, p. 2523-2525, 2015.
- LEDERGERBER, B. et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *The Lancet*, [s. l.], v. 364, n. 9428, p. 51-62, 2004.
- MYLONAKIS, E.; PALIOU, M.; RICH, J. D. Plasma Viral Load Testing in the Management of HIV Infection. *Am Fam Physicia*, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 483-491, 2001.
- NAM. O Básico: CD4 e Carga Viral. London: NAM, 2010. Disponível em: <https://www.gatportugal.org/public/uploads/publicacoes/brochuras/Basico%20-%20CD4%20e%20carga%20viral.pdf>. Acesso em: 21 set. 2022.
- NIAID. HIV Undetectable=Untransmittable (U=U), or Treatment as Prevention. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, 2019. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/treatment-prevention>. Acesso em: 21 set. 2022.
- NIAID. 10 Things to Know About HIV Suppression. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, 2020. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/10-things-know-about-hiv-suppression>. Acesso em: 21 set. 2022.
- NIH. Glossary of HIV/AIDS-Related Terms. 9th. ed. Bethesda: *National Institute of Health*, 2021. Disponível em: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/glossary/Glossary-English_HIVinfo.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.
- PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 371-402, 2014.
- SES-RS. *Protocolo Clínico para acompanhamento e tratamento de pessoas com HIV/AIDS na Atenção Primária à Saúde*. Porto Alegre: Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, 2016.
- TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The Evolution of Three Decades of Antiretroviral Therapy: Challenges, Triumphs and the Promise of the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 182-194, 2014.

UNAIDS. *Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 targets*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2017. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017.

UNAIDS. *UNAIDS DATA 2020*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2020. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>.

UNAIDS. *Global AIDS Update: CONFRONTING INEQUALITIES Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>.

UNAIDS. *In Danger: Global AIDS Update 2022*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022a. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>.

UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2022b. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em: 26 ago. 2022.

WHO. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>.

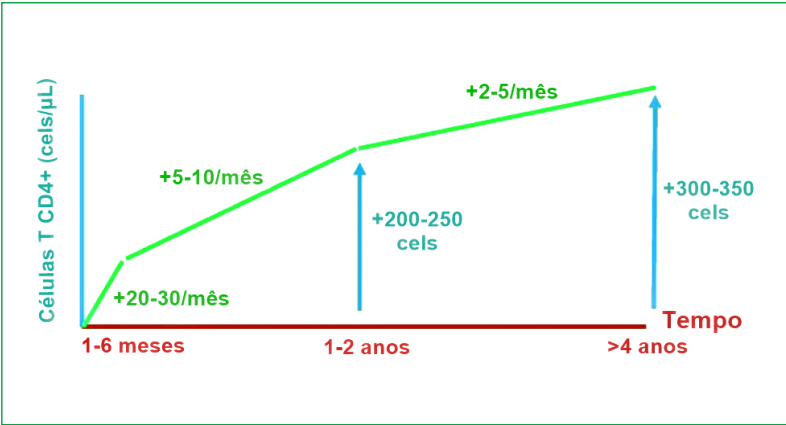
YANG, X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *Journal of Leukocyte Biology*, [s. l.], v. 107, n. 4, p. 597-612, 2020.

13.

Recuperação imunológica durante a TARV

Durante a TARV, o ganho de células T CD4+ é constante, mas em etapas graduais, apresentando um rápido ganho nos primeiros meses e tornando-se menos progressivo ao longo do tempo de tratamento. Nos primeiros seis meses de TARV a média no ganho de linfócitos T CD4+ nos pacientes é de 20-30 células/ μ L ao mês. Em seguida, até o segundo ano de TARV, este aumento de células diminui para cerca de 5-10 céls/ μ L/mês. Nos anos seguintes, o ganho de linfócitos a cada mês é de apenas 2-5 céls/ μ L (figura 21), tornando a reconstituição imune dos pacientes HIV-positivos cada vez mais lenta, principalmente se o início da TARV for tardio. Entretanto, alguns pacientes não conseguem manifestar esse perfil de aumento no número de linfócitos T CD4+, podendo apresentar uma redução no ganho destas células, e assim, uma deficiência na recuperação imunológica durante o tratamento (CORBEAU; REYNES, 2011; GUIHOT; TUBIANA; BRETON, 2010; PANTAZIS *et al.*, 2019; SMITH *et al.*, 2003).

FIGURA 21. | Ganho médio ao mês de células T CD4+ durante TARV.



O aumento na contagem de linfócitos T CD4+ está representando em vários pontos ao longo do tempo de terapia.

Fonte: adaptado de Corbeau e Reynes (2011).

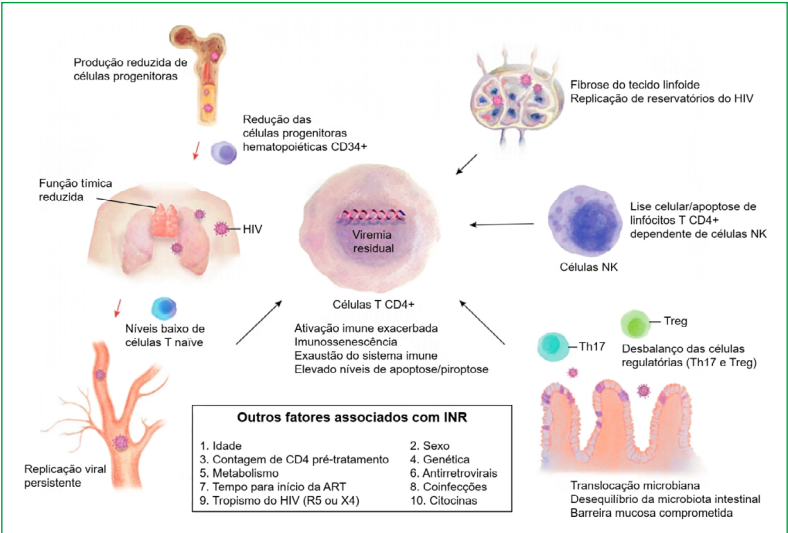
Ademais, o ganho de células T CD4+ durante esses períodos acontecem através de mecanismos diferentes. Inicialmente, a maior parte da reconstituição ocorre a partir da redistribuição de linfócitos T CD4+ de memória dos órgãos linfoides para o sangue periférico. Sequencialmente, a produção “*de novo*” de células T CD4+ pelo timo e a proliferação homeostática de células residuais são responsáveis por promover o aumento dos linfócitos T CD4+. Por último, o aumento do tempo de meia vida dessas células também participa do processo de reconstituição imunológica (CORBEAU; REYNES, 2011; KUMAR; CONNORS; FARBER, 2018; MOLD *et al.*, 2019; TSUKAMOTO *et al.*, 2009).

Embora a supressão viral sempre tenha sido a prioridade da TARV, o aumento de linfócitos T CD4+ durante o tratamento tornou-se também um objetivo importante, uma vez que melhora a qualidade de vida dos pacientes, aumentando sua sobrevivência e obtendo resultados terapêuticos mais satisfatórios. Cerca de 15% a 30% dos indivíduos que iniciam TARV apresentam recuperação imunológica insuficiente, mesmo atingindo supressão completa da CVP. Esses

pacientes são conhecidos como respondedores virológicos, mas não-respondedores imunológicos (INR, do inglês *immunological non-responders*). Essa deficiência na reconstituição imune tem sido descrita na literatura como uma condição multifatorial, tendo o sexo masculino, idade avançada no início da TARV, alta carga viral e baixa contagem de células T CD4+ no início do tratamento, coinfeções durante a terapia, produção residual do vírus e alterações genéticas, como alguns dos principais fatores de risco associados a esse ganho reduzido de linfócitos T CD4+ durante a TARV (figura 22) (BRASIL, 2018; CARVALHO-SILVA *et al.*, 2020a; CASTILHO; MELEKHIN; STERLING, 2014; PERAIRE *et al.*, 2014; PINZONE *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2020).

Apesar das quatro décadas estudos e avanços em tratamentos anti-HIV, os mecanismos que precisamente determinam essa deficiência na recuperação imunológica ainda não foram totalmente esclarecidos. Mesmo assim, diversos estudos têm demonstrado que a reconstituição de células T CD4+ reduzida durante a TARV pode ser consequência de dois principais processos: produção insuficiente dos linfócitos T CD4+ e destruição excessiva dessas células. Este último, consequência de patogênese da infecção pelo HIV-1, ativação imunológica e/ou aumento, geneticamente determinado, da morte celular programada dos linfócitos. Acredita-se que a desregulação na homeostase das células T desempenha um papel fundamental na recuperação imunológica dos pacientes HIV-positivos em TARV. Essa homeostase é regulada por um balanço dinâmico entre produção, proliferação, migração e destruição dos linfócitos T nos órgãos linfoides e na circulação periférica (figura 22). Em outras palavras, se a destruição celular excede a produção ou se houver redução na biossíntese celular ou proliferação, a contagem de células T CD4+ diminui, mesmo em tratamento e com CVP suprimida (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2020b; CENDERELLO; DE MARIA, 2016; CORBEAU; REYNES, 2011; GAARDBO *et al.*, 2012; OKOYE; PICKER, 2013; YANG *et al.*, 2020).

FIGURA 22. | Fatores e mecanismos envolvidos na recuperação imunológica dos pacientes HIV-positivos durante a TARV.



Linhas em vermelho indicam a rota de maturação das células T, enquanto as linhas em preto evidenciam os fatores associados com a deficiência na reconstituição do sistema imune. TARV: terapia antirretroviral; INR: não-respondedores imunológicos; Th: célula T helper; Treg: célula T regulatória; NK: natural killer.

Fonte: adaptado de Yang *et al.* (2020).

Além desses diversos fatores e mecanismos envolvidos na reconstituição imune dos pacientes em TARV, ainda não há um consenso sobre a definição ou classificação dos INR, devido também à alta heterogeneidade imunológica desses indivíduos. Sabemos que a contagem de células T CD4+ é o principal parâmetro, mas o ganho dessas células ao longo da terapia pode variar consideravelmente entre os pacientes, particularmente quando se leva em consideração as muitas variáveis que influenciam essa recuperação imunológica. A maioria dos estudos têm baseado a classificação dos INR comparando o perfil de linfócitos T CD4+ pré-tratamento com o ganho dessas células nos primeiros anos de terapia, e nesse período mantendo a supressão da carga viral a níveis indetectáveis. Ou seja, quando os pacientes após um ou dois anos de TARV (dependendo do critério de classificação), em supressão viral, não apresentam um

ganho satisfatório de linfócitos CD4+ (geralmente <200 céls/μL), eles são classificados como INR (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2020b; CENDERELLO; DE MARIA, 2016; CORBEAU; REYNES, 2011; KONG *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2020).

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018.

CARVALHO-SILVA, W. H. V.; ANDRADE-SANTOS, J. L.; GUEDES, M. C. S.; GUIMARÃES, R. L. Genetics and immunological recovery with antiretroviral treatment for HIV. *Pharmacogenomics*, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 979-983, 2020a.

CARVALHO-SILVA, W. H. V. *et al.* Immunological recovery failure in cART-treated HIV-positive patients is associated with reduced thymic output and RTE CD4+ T cell death by pyroptosis. *Journal of Leukocyte Biology*, [s. l.], v. 107, n. 1, p. 85-94, 2020b.

CASTILHO, J. L.; MELEKHIN, V. V; STERLING, T. R. Sex differences in HIV outcomes in the highly active antiretroviral therapy era: a systematic review. *AIDS Research and Human Retroviruses*, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 446-456, 2014.

CENDERELLO, G.; DE MARIA, A. Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: Clinical evaluation, classification, management prospects. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 29-40, 2016.

CORBEAU, P.; REYNES, J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *BLOOD*, [s. l.], v. 117, n. 21, p. 5582-5590, 2011.

GAARDBO, J. C. *et al.* Incomplete immune recovery in HIV infection: Mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. *Clinical and Developmental Immunology*, [s. l.], v. 67, n. 670957, p. 1-17, 2012.

GUIHOT, A. *et al.* Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with antiretroviral therapy. *AIDS*, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 614-617, 2010.

KONG, Y. *et al.* Two types of poor immunological responder showing distinct responses to long-term HAART. *International Journal of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 86, p. 178-187, 2019.

KUMAR, B. V.; CONNORS, T. J.; FARBER, D. L. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 202-213, 2018.

LI, T. *et al.* Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, [s. l.], v. 53, n. 9, p. 944-951, 2011.

MOLD, J. E. *et al.* Cell generation dynamics underlying naive T-cell homeostasis in adult humans. *PLoS Biology*, [s. l.], v. 17, n. 10, p. e3000383, 2019.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunological Reviews*, [s. l.], v. 254, n. 1, p. 54-64, 2013.

PANTAZIS, N. *et al.* Long-term evolution of CD4+ cell count in patients under combined antiretroviral therapy. *AIDS*, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 1645-1655, 2019.

PERAIRE, J. *et al.* Evaluation of the pharmacogenetics of immune recovery in treated HIV-infected patients. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 81-101, 2014.

PINZONE, M. R. *et al.* HIV RNA suppression and immune restoration: Can we do better? *Clinical and Developmental Immunology*, [s. l.], v. 51, n. 515962, 2012.

SMITH, C. J. *et al.* The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 963-969, 2003.

TSUKAMOTO, H. *et al.* Age-associated increase in lifespan of naïve CD4 T cells contributes to T-cell homeostasis but facilitates development of functional defects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, [s. l.], v. 106, n. 43, p. 18333-18338, 2009.

YANG, X. *et al.* Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *Journal of Leukocyte Biology*, [s. l.], v. 107, n. 4, p. 597-612, 2020.

14.

Estratégias de erradicação do vírus no organismo

A melhor maneira de iniciar esse capítulo é com a auspiciosa pergunta: quão distante estamos da cura do HIV? É uma pergunta bastante comum da sociedade e pode até parecer simples, mas ainda não temos uma resposta para ela, mesmo após mais de quarenta anos de pandemia de HIV/aids. Muitos avanços foram feitos em diversas áreas de estudos sobre a patogênese da infecção pelo HIV, a progressão da doença e principalmente em estratégias terapêuticas, como foi visto nos capítulos anteriores. Contudo, dentro desse arcabouço de conhecimentos científicos adquiridos e já estruturados, existem lacunas de pesquisa (questões ainda não compreendidas), que vêm sendo intensamente estudadas para o seu entendimento e elucidação (COHN; CHOMONT; DEEKS, 2020; LIU *et al.*, 2015; NDUNG’U; MCCUNE; DEEKS, 2019; PHAM; MESPLÈDE, 2018).

A busca pela cura do HIV sempre foi um propósito da comunidade científica, e se tornou ainda mais investigada quando o primeiro caso de cura foi anunciado pela primeira vez em 2008, na Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas. Nascido nos Estados Unidos, Timothy Ray Brown foi diagnosticado com HIV-1 em 1995, quando vivia na Alemanha (por isso ficou conhecido

como “paciente de Berlim”), e em 2006 recebeu o diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA). Para tratar a LMA, Brown recebeu dois transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH, ou transplante de medula óssea - TMO) em 2007 e em 2008 de um doador saudável homozigoto para uma mutação no receptor CCR5, comum em populações europeias, chamado de CCR5delta32 (BROWN, 2015; HUTTER *et al.*, 2009).

O CCR5delta32 é uma deleção de 32 pares de bases que ocorre naturalmente no gene do CCR5, resultando em uma proteína truncada (incompleta), não funcional e não expressa na superfície das células do sistema imune. Como consequência, o HIV-1 de tropismo R5 (ver capítulo 3) não consegue infectar as células do organismo. Os indivíduos homozigotos para essa mutação, que apresentavam duas cópias da deleção no genoma, são altamente resistentes ao HIV-1 R5 por não produzirem o correceptor CCR5 na superfície celular (ARENZANA-SEISDEDOS; PARMENTIER, 2006; SILVA-CARVALHO *et al.*, 2016).

Dessa forma, após os transplantes de medula óssea, Timothy Brown ficou curado da leucemia e do HIV-1, não necessitando mais do uso de antirretrovirais. Não havia mais traços do vírus em seu corpo pois o HIV não era mais detectado no sangue periférico, medula óssea, nem em regiões de mucosas através dos testes sensíveis de RT-PCR. Embora livre da infecção pelo HIV, em 2020, Timothy Brown morreu de LMA, que havia retornado um ano antes (ALLERS *et al.*, 2011; BROWN, 2015; PIOVEZAN, 2022).

Timothy Brown não foi o único curado do HIV na história. Outros três pacientes, que também receberam transplantes de células-tronco para o tratamento de câncer, também alcançaram esse feito. Em 2019 tivemos o segundo paciente curado, Adam Castillejo, que ficou conhecido como “paciente de Londres”. Ele tinha linfoma de Hodgkin, recebeu TMO em 2016, e desde 2017, sem tomar os antirretrovirais, não apresentava mais sinais do vírus nos exames de rotina. Em 2020, uma mulher (que preferiu não se identificar) atendida em uma clínica de Nova York, recebeu um transplante de células-tronco de cordão umbilical para tratar o câncer (também LMA) descoberto em 2017. Desde então, ela suspendeu

o uso dos medicamentos anti-HIV e seus exames não indicavam mais a presença do vírus. A mulher está em remissão e livre do vírus há 14 meses. Por fim, o quarto curado do HIV foi um homem (também não identificado) que vivia com o vírus desde 1988, e em 2022 recebeu um TMO para tratar a leucemia. Ele ficou conhecido como o paciente do *City of Hope* (homenagem ao hospital onde foi tratado em Duarte, Califórnia – EUA), e foi a pessoa mais velha vivendo com HIV a ser tratada dessa maneira (GALLAGHER, 2022; GUPTA et al., 2019, 2020).

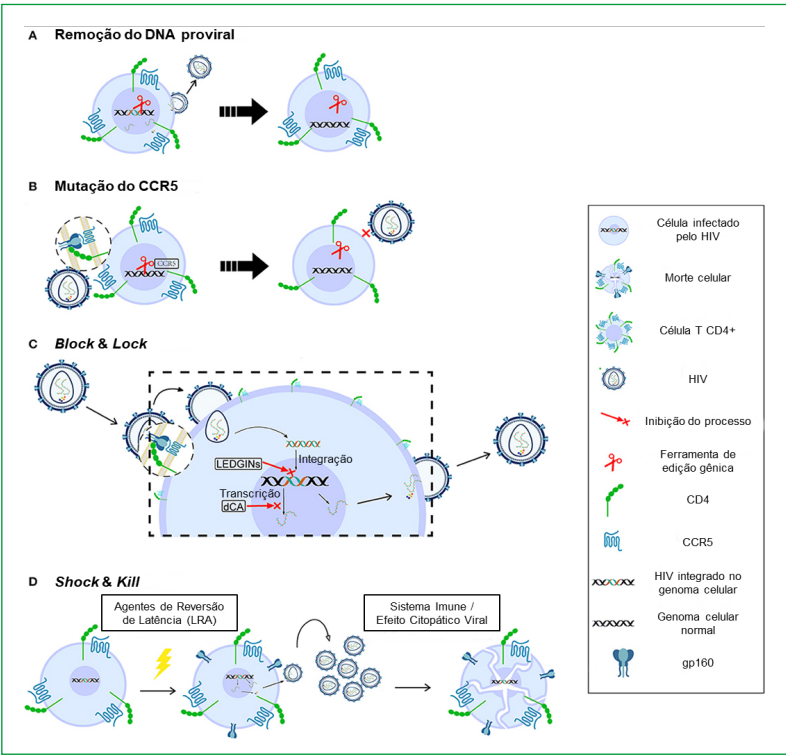
Os transplantes de células-tronco são estratégias terapêuticas pouco prováveis e não vão revolucionar o tratamento para os mais de 38 milhões de PVHA no mundo (ver Capítulo 15). Primeiro porque são procedimentos complexos e com significantes efeitos colaterais. Além disso, a probabilidade de um doador compatível é de 1 a cada 100 mil habitantes, e com uma mutação resistente ao HIV, essa chance reduz consideravelmente. Apesar disso, em todos esses casos de cura do HIV, os doadores de células-tronco apresentavam a deleção CCR5delta32. Porém, estes casos de cura a partir do CCR5delta32 vem possibilitando que pesquisadores realizem estudos que busquem maneiras de atuar sobre a proteína CCR5, usando por exemplo, a edição gênica (ALLERS; SCHNEIDER, 2015; GALLAGHER, 2022; PIOVEZAN, 2022; QI et al., 2020).

A terapia gênica é uma das principais estratégias usadas atualmente para tentar eliminar os reservatórios do HIV-1 e erradicar o vírus do organismo. As ferramentas de edição genética consistem em complexos enzimáticos modificados que atuam no reconhecimento, clivagem e reparo do DNA em sítios específicos. Por exemplo, temos os sistemas de meganucleases, *zinc-finger* nucleases, nucleases efetoras semelhantes a ativador de transcrição e o CRISPR-Cas9, a ferramenta de edição gênica mais utilizada atualmente. Essas ferramentas permitem a execução de duas principais estratégias para a cura do HIV: remover os reservatórios latentes por meio diretamente da excisão do provírus e deletar o gene do CCR5 suprimindo sua expressão nas células (figura 23A e B) (FURTADO, 2019; KAMINSKI et al., 2016; PHAM; MESPLÈDE, 2018; QI et al., 2020).

Outras duas estratégias para eliminação do HIV-1 dos reservatórios têm sido estabelecidas na literatura: “*Block & Lock*” e “*Shock & Kill*”. A primeira estratégia (“Bloquear e Fechar”) é direcionada principalmente na enzima integrase do HIV-1, responsável por inserir o genoma viral no DNA da célula hospedeira, ou nas regiões de regulação transcricional do provírus. Nesse sentido, os agentes terapêuticos atuam inibindo a atividade da integrase ou bloqueando a transcrição do genoma viral, resultando na inibição transcricional do HIV-1 e colocando o provírus em um estágio de latência permanente (figura 23C). Em contrapartida, na estratégia “Chocar e Matar” o objetivo é estimular o vírus latente através das vias de regulação do próprio hospedeiro (transcrição do HIV, expressão proteica e produção dos vírions) e destruir o HIV-1 bem como as células infectadas (e agora ativadas), expondo assim, os reservatórios viriais (figura 23D). Essa estratégia é similar àquela empregada nas vacinas terapêuticas (ver Capítulo 10). Neste caso, a destruição das células infectadas ocorre através dos efeitos citopáticos relacionados ao HIV ou através de células do sistema imune, enquanto a eliminação das partículas virais produzidas pode ser realizada por meio dos antirretrovirais (ABNER; JORDAN, 2019; KIM; ANDERSON; LEWIN, 2018; QI *et al.*, 2020; SADOWSKI; HASHEMI, 2019; VANSANT *et al.*, 2020).

O HIV-1 é capaz de infectar uma ampla variedade de células do sistema imune. Dessa forma, ele pode estar presente em diversos tecidos e órgãos do organismo, onde os reservatórios são estabelecidos, principalmente nas populações de células T CD4+ de memória, por serem de vida útil mais longa. Esses reservatórios variam de um organismo para outro e, devido a isso, definir os sítios latentes do HIV-1 é o principal desafio para a comunidade científica mundial. Muitos avanços já foram feitos, estratégias para determinar esses reservatórios têm sido estabelecidas, mas ainda há um enorme caminho pela frente até a cura e erradicação do vírus na população mundial (CHURCHILL *et al.*, 2016; COHN; CHOMONT; DEEKS, 2020; MARGOLIS *et al.*, 2020; SENGUPTA; SILICIANO, 2018).

FIGURA 23. | Estratégias para cura do HIV.



Uso da técnica de edição gênica para remover o DNA proviral (A) ou mutar o gene do CCR5 (B). Técnica de “block and lock” (bloquear e fechar) através do silenciamento permanente do reservatório latente (C). Técnica de “shock and kill” (chocar e matar) através da ativação de células infectadas pelo HIV seguida de destruição pelo sistema imune ou efeitos citopáticos virais (D).
Fonte: adaptado de Qi et al. (2020).

Referências

ABNER, E.; JORDAN, A. HIV “shock and kill” therapy: In need of revision. *Antiviral Research*, [s. l.], v. 166, p. 19-34, 2019.

ALLERS, K. et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood*, [s. l.], v. 117, n. 10, p. 2791-2799, 2011.

ALLERS, K.; SCHNEIDER, T. CCR5Δ32 mutation and HIV infection: basis for curative HIV therapy. *Current Opinion in Virology*, [s. l.], v. 14, p. 24-29, 2015.

ARENZANA-SEISDEDOS, F.; PARMENTIER, M. Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands. *Seminars in Immunology*, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 387-403, 2006.

BROWN, T. R. I Am the Berlin Patient: A Personal Reflection. *AIDS Research and Human Retroviruses*, [s. I.], v. 31, n. 1, 2015.

CHURCHILL, M. J. et al. HIV reservoirs: what, where and how to target them. *Nature Reviews Microbiology*, [s. I.], v. 14, n. 1, p. 55-60, 2016.

COHN, L. B.; CHOMONT, N.; DEEKS, S. G. The Biology of the HIV-1 Latent Reservoir and Implications for Cure Strategies. *Cell Host & Microbe*, [s. I.], v. 27, n. 4, p. 519-530, 2020.

FURTADO, R. N. Gene editing: the risks and benefits of modifying human DNA. *Rev. Bioét. (Impr.)*, [s. I.], v. 27, n. 2, p. 223-256, 2019.

GALLAGHER, J. HIV: médicos anunciam 40 caso de cura. *BBC News*, 2022. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-62324526>. Acesso em: 20 nov. 2022.

GUPTA, R. K. et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*, [s. I.], v. 568, n. 7751, p. 244-248, 2019.

GUPTA, R. K. et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *The Lancet HIV*, [s. I.], v. 7, n. 5, p. e340-e347, 2020.

HUTTER, G. et al. Long-Term Control of HIV by CCR5 delta32/delta32 Stem-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, [s. I.], v. 360, n. 7, p. 392-398, 2009.

KAMINSKI, R. et al. Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Scientific Reports*, [s. I.], v. 6, n. 22555, 2016.

KIM, Y.; ANDERSON, J. L.; LEWIN, S. R. Getting the “Kill” into “Shock and Kill”: Strategies to Eliminate Latent HIV. *Cell Host and Microbe*, [s. I.], v. 23, n. 1, p. 14-26, 2018.

LIU, C. et al. HIV-1 functional cure: will the dream come true? *BMC Medicine*, [s. I.], v. 13, n. 284, 2015.

MARGOLIS, D. M. et al. Curing HIV: Seeking to Target and Clear Persistent Infection. *Cell*, [s. I.], v. 181, n. 1, p. 189-206, 2020.

NDUNG’U, T.; MCCUNE, J. M.; DEEKS, S. G. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*, [s. I.], v. 576, n. 7787, p. 397-405, 2019.

PHAM, H. T.; MESPLÈDE, T. The latest evidence for possible HIV-1 curative strategies. *Drugs in Context*, [s. I.], v. 7, n. 212522, 2018.

PIOVEZAN, S. Primeiros casos de cura do HIV envolveram transplante de células-tronco. Folha de São Paulo, 2022. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/eqilibrioesaude/2022/07/primeiros-casos-de-cura-do-hiv-envolveram-transplante-de-celulas-tronco.shtml#:~:text=Acesso em: 20 nov. 2022.>

QI, J. et al. Advances in Developing CAR T-Cell Therapy for HIV Cure. *Frontiers in Immunology*, [s. I.], v. 11, n. 361, 2020.

SADOWSKI, I.; HASHEMI, F. B. Strategies to eradicate HIV from infected patients: elimination of latent provirus reservoirs. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 18, p. 3583-3600, 1 set. 2019.

SENGUPTA, S.; SILICIANO, R. F. Targeting the Latent Reservoir for HIV-1. *Immunity*, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 872-895, 2018.

SILVA-CARVALHO, W. H. V. *et al.* Frequency of the CCR5-delta32 allele in Brazilian populations: A systematic literature review and meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution*, [s. l.], v. 43, p. 101-107, 2016.

VANSANT, G. *et al.* Block-And-Lock Strategies to Cure HIV Infection. *Viruses*, [s. l.], v. 12, n. 1, 2020.

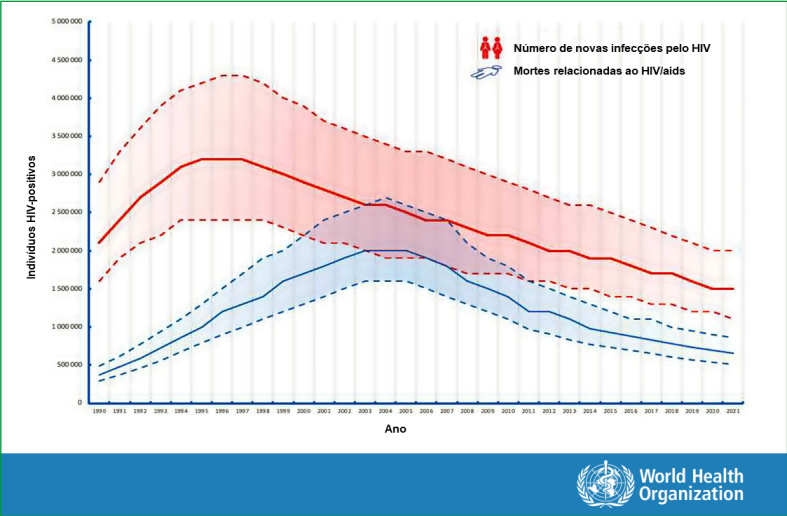
15.

Epidemiologia e o cenário atual da pandemia

Após os primeiros casos terem sido registrados em 1981, o número de indivíduos infectados pelo HIV cresceu rapidamente. Com menos de uma década da epidemia, todo o território mundial já apresentava casos de pessoas infectadas e vivendo com HIV/aids. O maior crescimento da epidemia ocorreu nos anos 90, quando a incidência global do HIV atingiu seu pico em 1996, com 3,2 milhões de novas infecções. Enquanto isso, o número de mortes relacionadas à aids só aumentava, chegando a 2 milhões de óbitos em 2004 (figura 24). Contudo, desde a introdução e distribuição dos medicamentos antirretrovirais, esses números vêm reduzindo significativamente (UNAIDS; 2022a; WANG *et al.*, 2016; WHO, 2022).

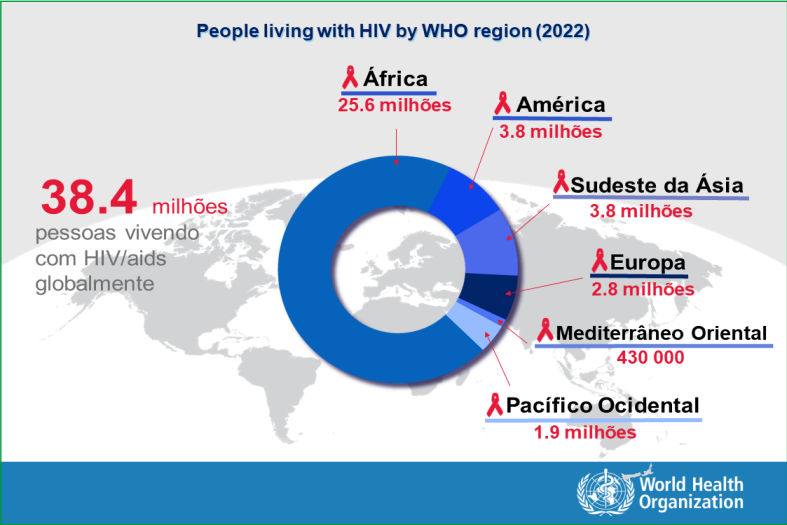
Ao longo dos anos, a epidemia de HIV/aids tornou-se uma pandemia e continua sendo um grave problema de saúde pública mundial. Estima-se que existam aproximadamente 38 milhões de PVHA ao redor do mundo (figura 25), e mais de 40 milhões já morreram por causas relacionadas à aids desde que a epidemia começou. De acordo com o relatório anual do Unaid, 1,5 milhão de novas infecções pelo HIV e 650 mil óbitos foram registrados em 2021 no mundo todo. Isso representa uma redução de 68% no número de mortes relacionadas à aids desde seu pico em 2004. (UNAIDS, 2022a; WHO, 2022).

FIGURA 24. | Evolução da epidemia do HIV desde 1980.



Estimativa global das novas infecções pelo HIV e do número de mortes relacionadas à aids.
Fonte: adaptado de WHO (2022).

FIGURA 25. | Estimativa mundial de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

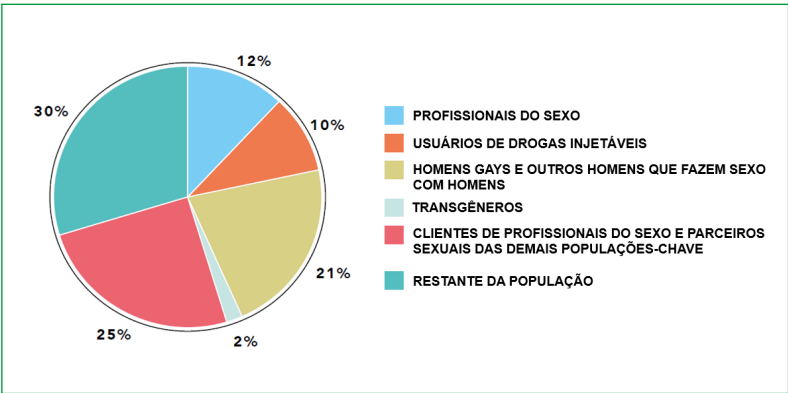


Atualmente cerca de 38 milhões de adultos e crianças estão infectados com o vírus. A prevalência do HIV continua sendo mais alta nos países da África, com mais de 66% dos casos de infecções.
Fonte: adaptado de WHO (2022).

Apesar do declínio no número de novas infecções, cerca de 32% menor em relação ao ano de 2010 (2,2 milhões), esse número ainda é insuficiente, pois as novas metas estabelecidas para o ano de 2025 estimam o alcance de 370 mil novas infecções anuais (UNAIDS, 2022a, 2022c).

Embora o HIV-1 possa afetar a população no geral, existem grupos em que a prevalência do vírus é consideravelmente maior, por serem particularmente vulneráveis (apresentarem alto risco) ao vírus e frequentemente não têm acesso adequado aos serviços de saúde. Esses grupos, definidos como “populações-chave”, são atualmente cinco: homens *gays* e homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, transgêneros, usuários de drogas injetáveis e indivíduos privados de liberdade. Apesar das populações-chave serem apenas 5% da população global, a maioria das novas infecções pelo HIV (70%) ainda se encontra nesses grupos e em seus parceiros sexuais (figura 26). Em 2021, fora da África Subsaariana, as populações-chave e seus parceiros sexuais representaram 94% das novas infecções pelo HIV-1 (UNAIDS, 2021, 2022b, 2022c).

FIGURA 26. | Distribuição global de novas infecções pelo HIV para cada população.



Fonte: adaptado de UNAIDS (2022b).

Outro grupo especialmente afetado pelo HIV-1 é o grupo formado por meninas e mulheres. Estima-se que em 2021 aproximadamente

250 mil adolescentes e mulheres jovens tenham adquirido a infecção. Esse número representa um total de 4.900 novas infecções por semana. Atualmente, 54% (mais de 20 milhões) do total de pessoas que vivem com HIV-1 no mundo são meninas e mulheres jovens (UNAIDS, 2022b; WHO, 2022).

Do total de pessoas infectadas pelo HIV ao redor do mundo, 2,2 milhões vivem na América Latina. Com mais de um milhão casos, o Brasil abriga quase metade dos indivíduos latino-americanos HIV-positivos, sendo registrados desde o início da epidemia cerca de 719 mil (66%) casos em homens e 369 mil (34%) em mulheres. Além disso, foram identificados no Brasil mais de 371 mil óbitos, tendo como causa básica o HIV/aids. Em relação às regiões do país, a maior concentração dos casos se encontra nas regiões Sudeste (50,1%) e Sul (19,7%), seguidas pelas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste com 16,7%, 7,1% e 6,3%, respectivamente. A Tabela 2 resume a distribuição proporcional dos casos de HIV/aids no Brasil desde 1980 (BRASIL, 2022; UNAIDS, 2022b).

TABELA 2. | Variáveis epidemiológicas de HIV/aids no Brasil em suas respectivas regiões desde 1980 a julho de 2022.

Indicadores	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Brasil
Casos Notificados	77.571	181.988	545.778	214.604	68.595	1.088.536
Proporção dos casos (%)	7,1	16,7	50,1	19,7	6,3	100
Óbitos	20.978	53.766	210.458	66.492	20.050	371.744

Fonte: Brasil (2022).

A maior quantidade de casos registrados de HIV/aids ainda se concentra nos estados do Sudeste e Sul do país, principalmente São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, onde juntos reúnem mais de 51% dos indivíduos HIV-positivos do Brasil. No Nordeste, Pernambuco possui o segundo maior número de casos de HIV/aids

notificados (41.081 casos), representando 22,6% do total regional, ficando bem próximo da Bahia (23,1% dos casos) (BRASIL, 2022).

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico HIV/aids*. Brasília: Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022.

UNAIDS. *Global AIDS Update: CONFRONTING INEQUALITIES Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>.

UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022a. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em: 26 ago. 2022.

UNAIDS. *In Danger: Global AIDS Update 2022*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022b. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>.

UNAIDS. *Ending inequalities and getting on track to end aids by 2030*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022c. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/political-declaration_summary-10-targets.

WANG, H. *et al.* Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV*, [s. l.], v. 3, n. 8, p. e361-e387, 2016

WHO. *Latest HIV Estimates and Updates on HIV Policies Uptake, July 2022*. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/hiv/data/en/>. Acesso em: 26 ago. 2022.

16.

Perspectivas e desafios

Avaliando-se o processo pandêmico após quatro décadas, as perspectivas que compõem o futuro do contexto HIV/aids devem ser voltadas sempre ao cenário atual. Há cerca de vinte anos, ainda lutando contra os avanços da pandemia de HIV/aids, a comunidade internacional deu início a uma série de medidas que visavam deter a propagação do HIV-1 até 2015. Após a chegada deste ano, novas metas foram estabelecidas para retardar o avanço da pandemia, bem como reduzir os seus impactos até o ano de 2030. Dentro desse contexto, insere-se a abordagem “Fast-Track”, uma agenda de medidas para acelerar a implementação e continuidade de avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento do HIV-1. Além disso, também tem como objetivo diminuir os estigmas sociais que envolvem a infecção (ECLINICALMEDICINE, 2021; LAY *et al.*, 2021; UNAIDS, 2015, 2021a, 2022a).

Atualmente, a meta 95-95-95 visa estabelecer as novas perspectivas para a pandemia de HIV/aids. Nela, espera-se que, até 2025, 95% das pessoas que vivem com HIV-1 sejam diagnosticadas, 95% dos diagnosticados tenham acesso ao tratamento antirretroviral e destes, 95% tenham carga viral indetectável sendo, portanto, intransmissíveis. O sucesso dessa meta garante a redução das novas infecções e mortes relacionadas à aids até o ano de 2030, como

mencionado no Capítulo 12. É importante salientar que, apesar dos avanços que alguns países já alcançaram, outros, como os localizados na África Subsaariana, necessitam de mais medidas de intervenção para alcance das metas estabelecidas. Se as tendências atuais continuarem, estima-se que, em 2025, ocorra um número de mortes cerca de 23% maior do que o esperado para este mesmo ano (UNAIDS, 2015, 2022b).

Sendo assim, o Unaid listou as principais medidas que precisam ser tomadas para barrar os avanços da pandemia até 2030. Dentre elas, destacam-se as abordagens referentes à prevenção, promovendo o amplo acesso de medidas que previnam a infecção, como por exemplo, a maior disponibilização da PrEP. A ampliação dos centros de testagem e expansão da TARV também são citadas como medidas necessárias. Além disso, destacam-se as intervenções que visam diminuir as desigualdades sociais e promover a equidade de gênero, eliminando leis e práticas discriminatórias que afastam os indivíduos dos serviços de saúde e atrasam as respostas contra o HIV-1 (UNAIDS, 2022a, 2022b; WHO, 2016).

Ainda neste contexto, desde 2014 foi implementada pelo Unaid a iniciativa “Zero Discriminação”, que visa a promoção do debate sobre formas de garantir os direitos sociais de todas as pessoas, independente da raça, sexo, identidade de gênero, etnia, religião, deficiência, sorologia para o HIV-1 e demais alvos de discriminação. Também foi lançado o programa “Zero Discriminação nos Serviços de Saúde”, que tem como objetivo principal a remoção das barreiras existentes nos serviços de saúde que afastam os indivíduos da procura pelo diagnóstico e continuidade do tratamento, contribuindo também para a estratégia “Fast-Track” (LAY *et al.*, 2021; UNAIDS, 2018).

Outra estratégia lançada contra o HIV-1 foi a criação em 2022 de uma nova “Aliança Global para Acabar com a aids em crianças até 2030”. Esta aliança é formada pelo Unicef, a OMS, o Unaid e outras instituições civis, e tem como objetivo principal garantir acesso à TARV a todas as crianças vivendo com HIV/aids. No ano de 2021, apenas 52% das crianças entre 0-14 anos estavam em TARV. Estima-se que aproximadamente 800 mil não estejam em tratamento atualmente. Já para adolescentes entre 15 e 19 anos, esse número chega a 400 mil sem acesso à terapia. A estratégia da nova Aliança se baseia

em prevenção, testagem precoce e diagnóstico de alta qualidade, eliminação da transmissão vertical e garantia dos direitos sociais. A erradicação da transmissão vertical é um dos pontos nevrálgicos para o alcance das metas de 2025 (SILVA *et al.*, 2022; UNAIDS, 2022b).

Podemos destacar também os programas direcionados para as populações-chave, visando o acolhimento destes grupos, que atualmente permanecem com uma taxa de testagem reduzida em relação às demais populações. Estima-se que um a cada quatro membros que possuem a infecção pelo HIV-1 ainda não tenham sido diagnosticados, justificando-se, principalmente, em decorrência dos estigmas sociais que cercam estas populações. Sendo assim, medidas como distribuição de preservativos, ações para redução de danos em usuários de drogas injetáveis (Capítulo 8) e estímulo ao acesso regular aos centros de saúde são de extrema importância para reduzir os atrasos enfrentados pela população na luta contra o HIV-1 (UNAIDS, 2020, 2022b).

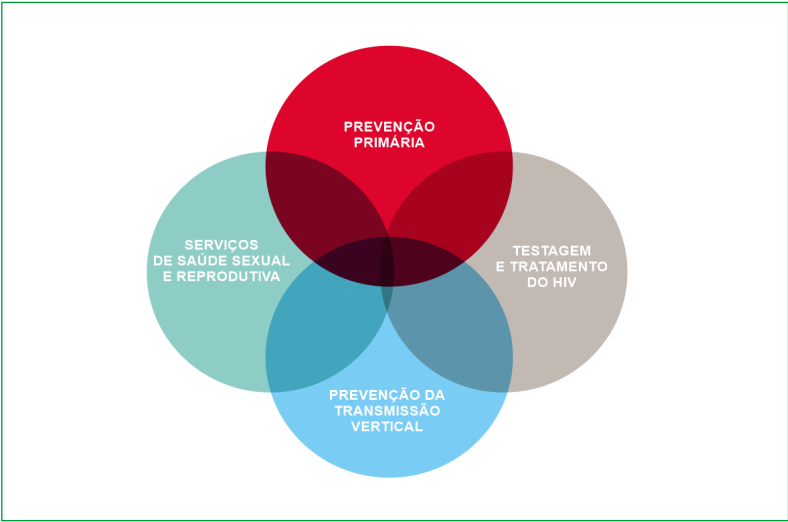
Desde a liberação do uso dos antirretrovirais, o Brasil vem se destacando como um país atuante na luta contra o HIV-1. Seja por suas medidas de amplo acesso à TARV, como também pela implementação de uma rede pública de laboratórios que oferecem suporte no processo de diagnóstico e acompanhamento das PVHA. No entanto, devido principalmente às desigualdades sociais e econômicas existentes no país, o processo de combate ao HIV-1 permanece enfrentando alguns obstáculos que necessitam de medidas intervencionistas para serem superados. Dentro deste contexto, o SUS e a sociedade civil vêm desempenhando um papel de destaque na mobilização para cobrir aspectos da prevenção, tratamento e diagnóstico no país. Podemos citar as políticas voltadas para as pessoas privadas de liberdade, que visam fornecer tecnologias e insumos para prevenção, diagnóstico e tratamento contra o HIV-1, e as ações em torno do acolhimento da população trans, que incentivam o autocuidado e a prevenção combinada (BERKMAN *et al.*, 2005; CUETO; LOPES, 2022; GRECO, 2008; ROSSI *et al.*, 2012; UNAIDS, 2022b; UNODC, 2021).

É importante salientar que todas essas medidas de intervenção precisam ser firmadas por apoios financeiros. Estima-se que a mobilização monetária necessária para o alcance das metas até o ano de 2025 seja de 29,3 bilhões de dólares. No entanto, entre os países de

baixa e média renda, este investimento permanece abaixo do esperado, estando aquém em cerca de 82% no Oriente Médio e no norte da África, por exemplo. Em 2021, o valor disponibilizado foi 1% menor do que o investido em 2020, sendo 60% de investimento doméstico. Este padrão de queda vem sendo seguido desde 2017 e reflete diretamente no resultado das respostas contra o HIV-1 (UNAIDS, 2021b).

Por fim, vale destacar que o sucesso no combate à pandemia de HIV/aids passa pelo desenvolvimento de iniciativas que, apesar de serem divididas em diferentes categorias, relacionam-se como um conjunto único de medidas (figura 27). Sendo assim, é necessário a ampliação de ações e programas que abordem pontos principais como: prevenção primária, diagnóstico precoce e tratamento eficiente, prevenção da transmissão vertical como forma de diminuir o número de novas infecções e ampliação dos serviços integrados de saúde, promovendo suporte às PVHA e conscientizando sobre diferentes aspectos da saúde sexual e reprodutiva (FAUCI; LANE, 2020; RAUBINGER; LEE; PINTO, 2022; UNAIDS, 2021a).

FIGURA 27 . | Áreas-chave a serem trabalhadas para alcance das metas em 2025.



Apesar de serem apresentadas em diferentes categorias, as áreas se sobrepõem, demonstrando a influência de uma sobre a outra e como todas confluem para o objetivo comum.

Fonte: adaptado de UNAIDS (2020).

Referências

- BERKMAN, A. et al. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: Lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *American Journal of Public Health*, [s. l.], v. 95, n. 7, p. 1162-1172, 2005.
- CUETO, M.; LOPES, G. Backlash in global health and the end of AIDS' exceptionalism in Brazil, 2007–2019. *Global Public Health*, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 815-826, 2022.
- ECLINICALMEDICINE. Four decades of HIV/AIDS—where do we stand? *eClinicalMedicine*, [s. l.], v. 35, n. 100943, 2021.
- FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Four Decades of HIV/AIDS — Much Accomplished Much to Do. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 383, n. 1, p. 1-4, 2020.
- GRECO, D. B. The AIDS epidemic: social, scientific and economical impacts and perspectives. *Estudos Avançados*, v. 22, n. 64, p. 73–94, 2008.
- LAY, P. R. et al. Ending AIDS as a public health threat by 2030: Time to reset targets for 2025. *PLoS Medicine*, [s. l.], v. 18, n. 6, p. e1003649, 2021.
- RAUBINGER, S.; LEE, F. J.; PINTO, A. N. HIV: the changing paradigm. *International Medicine Journal*, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 542-549, 2022.
- ROSSI, S. M. G. DE et al. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. *Revista Panamericana de Saúde Pública*, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 117-123, 2012.
- SILVA, F. S. M. et al. COVID-19 and HIV among children and adolescents: Current inequalities. *Journal of Pediatric Nursing*, [s. l.], v. 65, p. e9-e10, 2022.
- THE LANCET. 40 years of HIV/AIDS: a painful anniversary. *The Lancet*, [s. l.], v. 397, n. 10290, p. 2125, 2021.
- UNAIDS. *Understanding Fast-Track: Accelerating Action to End the AIDS Epidemic by 2030*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2015. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf.
- UNAIDS. *Zero Discriminação nos Serviços de Saúde*. Brasília: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Brasil, 2018. Disponível em: <https://unaids.org.br/tag/zero-discriminacao-em-servicos-de-saude/>. Acesso em: 21 set. 2022.
- UNAIDS. *Prevailing Against Pandemics by Putting People at the Centre*. Geneva: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2020. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/prevailing-against-pandemics>.
- UNAIDS. *Global AIDS Strategy 2021-2026 — End Inequalities*. End AIDS. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021a. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-2026-global-AIDS-strategy>.
- UNAIDS. *UNAIDS DATA 2021*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2021b. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data.

UNAIDS. *Ending inequalities and getting on track to end aids by 2030*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022a. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/political-declaration_summary-10-targets.

UNAIDS. *In Danger: Global AIDS Update 2022*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2022b. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>.

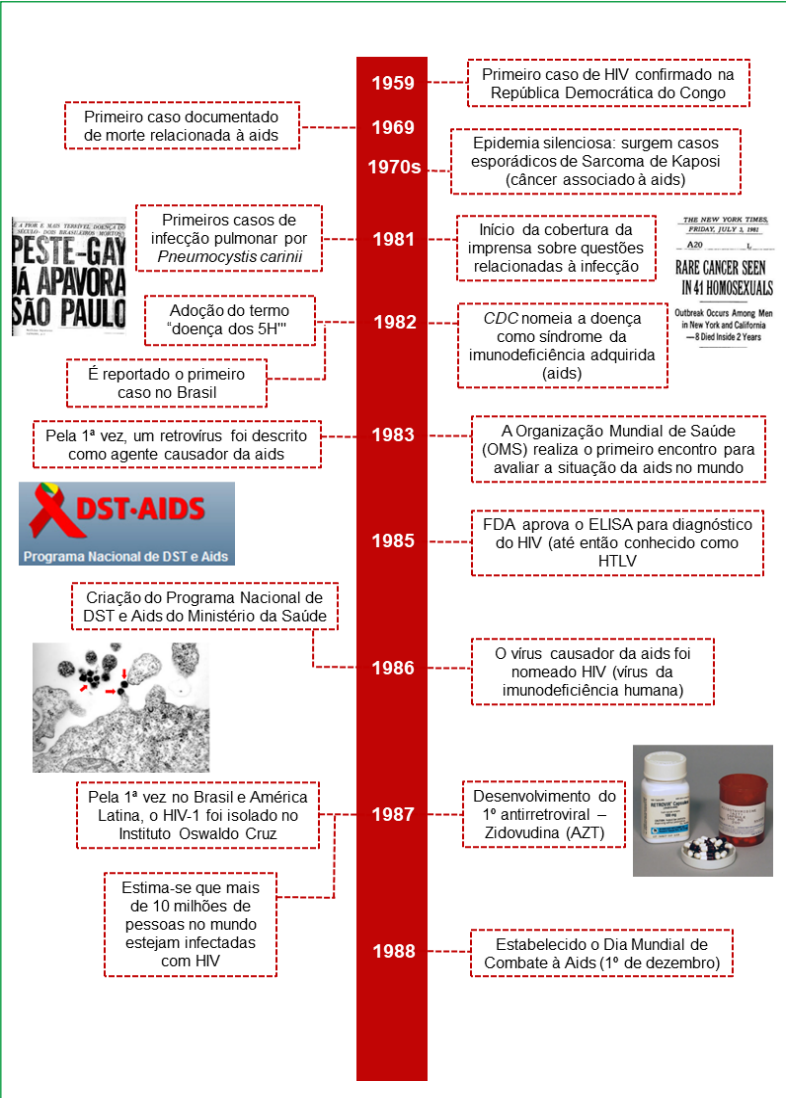
UNODC. *Estratégia do UNODC: 2021-2025*. Vienna: Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime, 2021. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/lpo-brazil/relatorio_estrategia_UNODC_web.pdf. Acesso em: 21 set. 2022.

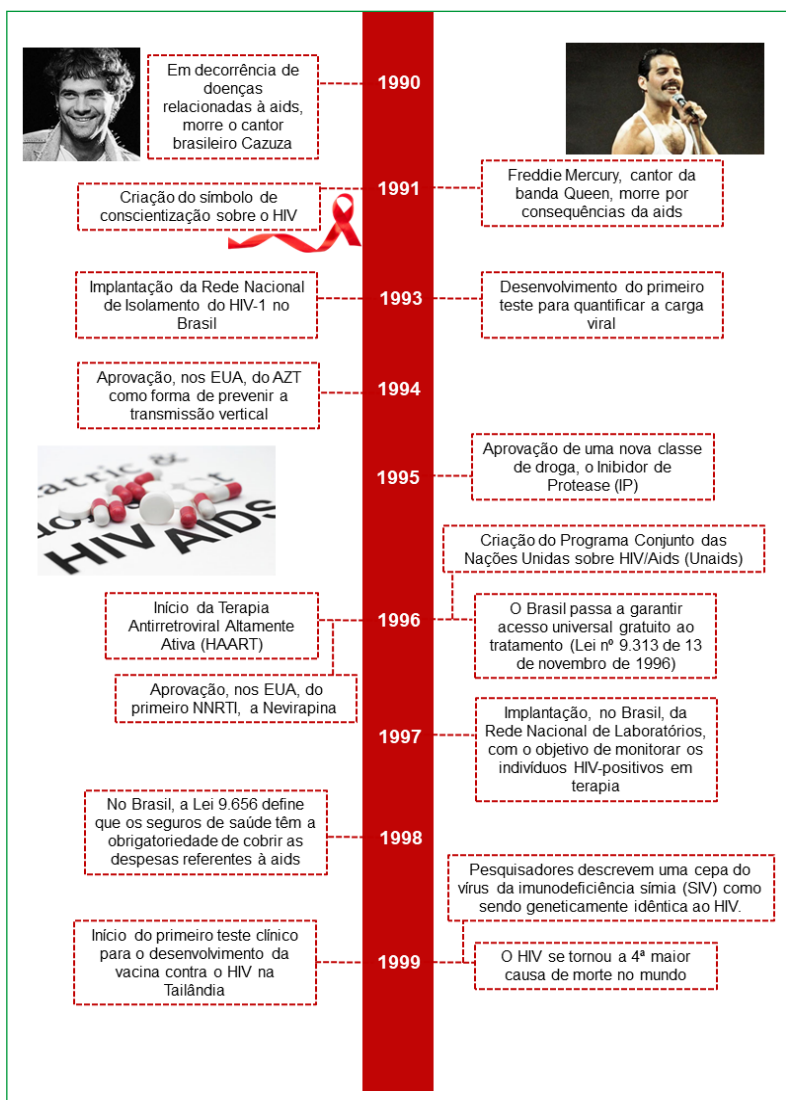
WHO. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>.

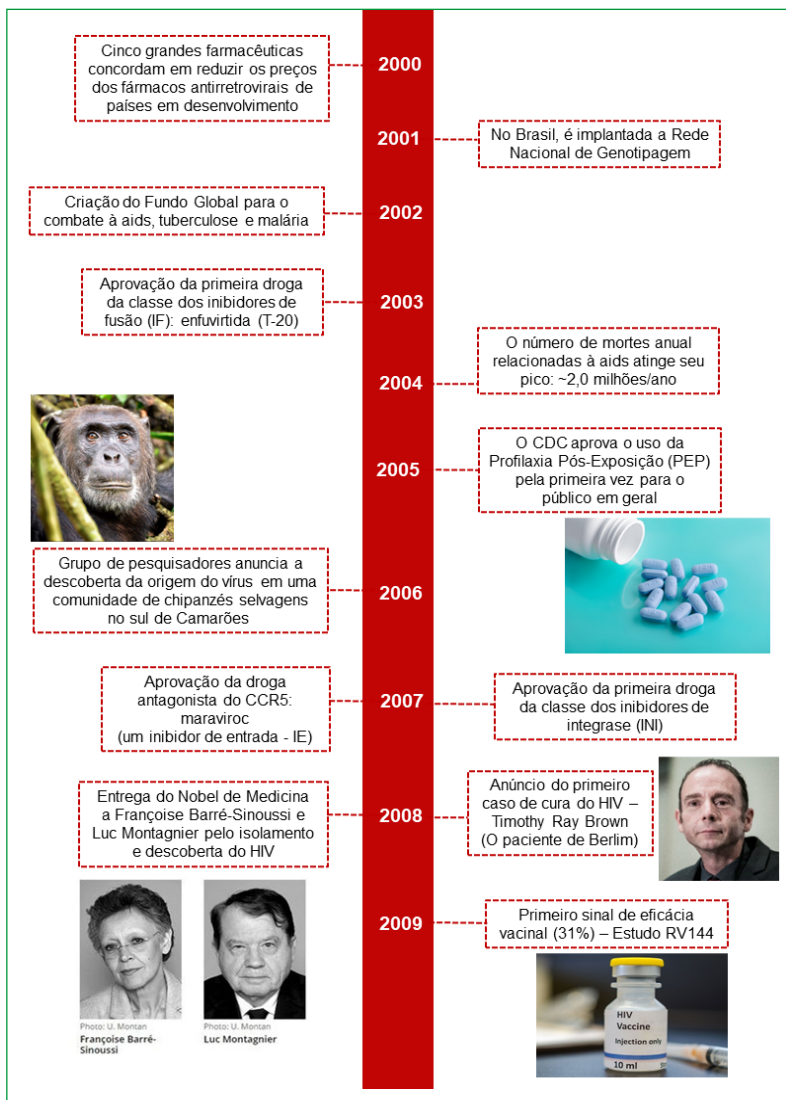
APÊNDICE

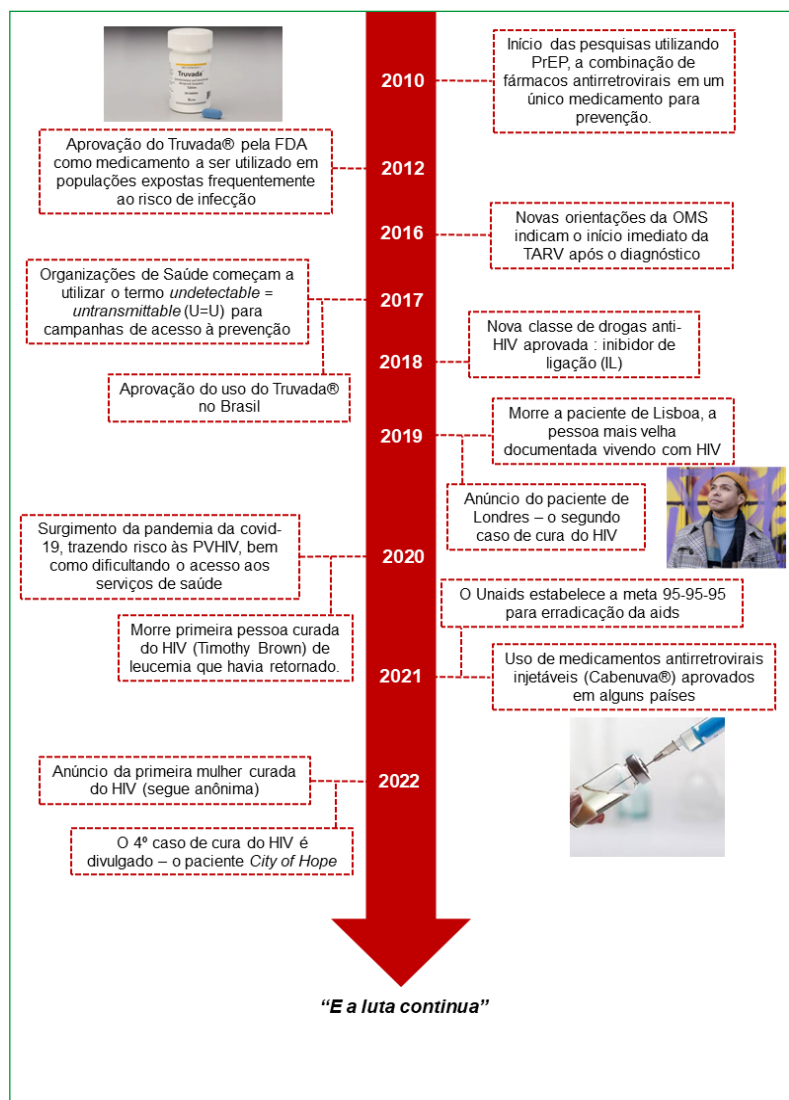
LINHA DO TEMPO DO HIV E DA AIDS

FIGURA 28. | Linha do tempo com os principais marcos da pandemia de HIV/aids.









Fonte: elaborada pelos autores.

Referências

AVERT. *HIV Timeline*. Disponível em: <https://timeline.avert.org/?531/North-America%E2%80%99s-first-AIDS-case>. Acesso em: 22 nov. 2022.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; ROSS, A. L.; DELFRAISSY, J.-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat. Rev. Micro.*, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 877-883, 2013.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Four Decades of HIV/AIDS — Much Accomplished, Much to Do. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 383, n. 1, p. 1-4, 2020.

HIV.GOV. *A Timeline of HIV/AIDS*. Minority HIV/AIDS Fund. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>. Acesso em: 3 abr. 2020.

IOC. *A epidemia da AIDS através do tempo*. FIOCRUZ/Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <https://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo.html>. Acesso em: 12 set. 2022.

MAEDA, K. *et al.* Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 19, n. 18, p. 1621-1649, 2019.

TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The Evolution of Three Decades of Antiretroviral Therapy: Challenges, Triumphs and the Promise of the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 182-194, 2014

Título	Quatro décadas da pandemia de HIV/aids
Organização	José Leandro de Andrade Santos Maria Carolina dos Santos Guedes Rafael Lima Guimarães Wlisses H. Veloso de Carvalho Silva
Formato	E-book (PDF)
Tipografia	Tisa Pro (texto), Apparat (títulos)
Desenvolvimento	Editora UFPE



Rua Acadêmico Hélio Ramos, 20 | Várzea, Recife-PE
 CEP: 50740-530 | Fone: (81) 2126.8397
editora@ufpe.br | www.editora.ufpe.br



PROGRAD
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO