



BÁRBARA ALVES PEDROSA SAADE

**SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: NOVAS
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DA INFECÇÃO**

Cuiabá/MT

2023

BÁRBARA ALVES PEDROSA SAADE

**SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: NOVAS
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DA INFECÇÃO**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado
à Banca Avaliadora do Curso de
Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina

Orientador: Michell Charles de Souza
Costa

Cuiabá/MT

2023

BÁRBARA ALVES PEDROSA SAADE

**SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: NOVAS
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DA INFECÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Michell Charles de Souza Costa
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Profª. Me. Laura Marina S. Maia de Athayde
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT
2023**

APÊNDICE V

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu _____, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ _____ ” de autoria do(a) Graduando(a), _____, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, de de 2023.

Assinatura do Orientador

DEDICO,

Este trabalho a todos que tornaram possível a realização deste sonho acadêmico. Primeiramente a Deus, meus pais e irmãos, obrigada por todo amor, carinho, abdicção e apoio.

Ao meu orientador e professores, cuja orientação e conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Este trabalho é dedicado a todos vocês, que fizeram parte do meu caminho, iluminando cada passo da jornada acadêmica que culmina nesta conquista.

AGRADEÇO,

- Dedico este trabalho de conclusão de curso a todas as pessoas que me acompanharam e apoiaram ao longo dessa jornada acadêmica.
- Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar e amparar durante toda essa jornada, nos momentos de alegrias e tristezas, sendo meu refúgio acolhedor, sem ti Senhor nada seria.
- Agradeço aos meus pais, Gladstone RudiSaade (*in memoriam*) e Eliacir Pedrosa da Silva, pelo amor incondicional, pelos desejos feitos para me proporcionar uma educação de qualidade e por serem meu suporte emocional em todos os momentos.
- Aos meus irmãos, Taiane Gonzaga, Thiago Amorim e Diego Amorim, por todo apoio, carinho e amor. Sem o cuidado de vocês essa conquista não seria possível.
- Aos meus amigos e colegas de curso, que compartilharam conhecimentos, desafios e risadas, tornando essa caminhada mais leve e enriquecedora.
- Aos professores e orientadores, pelo compartilhamento de sabedoria, pelo estímulo intelectual e pelos ensinamentos que moldaram meu pensamento crítico e me guiaram na condução deste trabalho.
- Aos profissionais da área, que foram fontes de inspiração e referência, confiantes para o meu crescimento profissional e ampliando meus horizontes.
- Por fim, agradeço a mim mesma, por ter persistido, superado obstáculos e acreditado na minha capacidade de alcançar este objetivo.

EPÍGRAFE

“Não tenha medo, pois eu estou com você. Não precisa olhar com desconfiança, pois eu sou o seu Deus. Eu fortaleço você, eu o ajudo e o sustento com minha direita vitoriosa. Ficarão envergonhados e confundidos todos os que se enfurecem contra você; serão reduzidos a nada e perecerão os que lutam contra você.”

Isaías 41:10,11

SAADE, B.A.P. **SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DA INFECÇÃO**, 2023. 43 folhas.
Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Humana (HIV) é uma infecção viral crônica que afeta o sistema imunológico humano e permanece como um desafio global de saúde, exigindo constantes avanços terapêuticos para o melhor manejo do processo infeccioso. Deste modo, este estudo teve por objetivo descrever os atuais protocolos terapêuticos adotados e submetidos aos pacientes que vivem com HIV. Para isso, construiu-se a partir de metodologia de revisão literária, realizada através das bases de dados abertas, como Google Scholar, *Scielo* e Pubmed sendo selecionados artigos publicados entre os anos de 2005 a 2023, utilizando termos-chaves como "HIV", "AIDS" e "tratamentos". A terapia antirretroviral (TARV) tem sido a base do tratamento do HIV nas últimas décadas, mas novas abordagens terapêuticas têm surgido com o intuito de melhorar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais. Assim, as TARV de última geração possuem avançados mecanismo de tecnologia e eficácia em comparação com os antirretrovirais mais antigos, nos quais são sintetizados para suprimir a replicação do vírus e reduzir a carga viral de forma duradoura para retardar a progressão da doença. Além disso, outras terapias também têm sido estudadas para o controle da infecção, como a imunoterapias e terapia gênica. Conclui-se que as atuais terapias adotadas no manejo da infecção são altamente eficientes para o seu controle e as estratégias que estão sendo desenvolvidas para melhorar a efetividade e a segurança do tratamento são promissoras e poderão promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chaves: AIDS; HIV; Tratamentos.

SAADE, B.A.P. SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DA INFECÇÃO, 2023. 43 folhas.

Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a chronic viral infection that affects the human immune system and remains a global health challenge, requiring constant therapeutic advancements for the better management of the infectious process. Thus, the aim of this study was to describe the most current therapeutic protocols adopted and applied to patients living with HIV. To achieve this, a literature review methodology was employed, conducted through open databases such as Scielo and Pubmed, selecting articles published between the years 2005 and 2023, using keywords such as "HIV," "AIDS," and "treatments." Antiretroviral therapy (ART) has been the foundation of HIV treatment in recent decades, but new therapeutic approaches have emerged with the goal of improving treatment efficacy and reducing side effects. Therefore, next-generation ARTs have advanced technological mechanisms and efficacy compared to older antiretrovirals, synthesized to suppress virus replication and reduce viral load lastingly to slow down disease progression. Additionally, other therapies, such as immunotherapies and gene therapy, are also being studied for infection control. In conclusion, the current therapies adopted in infection management are highly effective for control, and strategies being developed to enhance treatment effectiveness and safety are promising, offering the potential for a better quality of life for patients.

Keywords: HIV; AIDS; Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS- Síndrome da Imunodeficiência Humana

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

T CD4- Linfócitos T

TARV- Terapia Antirretroviral

SUS- Sistema Único de Saúde

RNA- Ácido Ribonucleico

RT- Transcriptase Reversa

WB- Western Blot

IB- Immunoblot

IBR- Immunoblot Rápido

ARV- Antirretrovirais

HAART- Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz

TDR- Resistência Transmitida

INTRs- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa.

INNTRs- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

nRTI- Inibidor da Transcriptase Reversa

PI- Inibidores de Protease

EI- Inibidores de Entrada

IPL- Inibidores de Pós-Ligação

IF- Inibidores de Fixação

CRISPR- Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas

NHEJ- União de extremidade não-homóloga

HDR- Reparação por Recombinação Homóloga

ZFN- Nucleases de dedo de Zinco

TCTH- Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

CPH- Célula Progenitora Hematopoiética

LMA- Leucemia Mieloideaguda

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do HIV-1	20
Figura 2: Genoma do HIV- 1 e suas proteínas que cada gene codifica	21
Figura 3: Ciclo replicativo do HIV- 1 em célula hospedeira.....	24
Figura 4: Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período da infecção.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Antirretrovirais utilizados para o controle da infecção pelo HIV e seu mecanismo de ação	30
Quadro 2: Classes e mecanismo de ação dos antirretrovirais de última geração utilizados para combater a infecção do HIV.....	31

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 GERAL	16
1.1.2 ESPECÍFICOS	16
2. METODOLOGIA.....	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA.....	18
3.2 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA.....	20
3.3 DIAGNÓSTICO	22
3.4 EPIDEMIOLOGIA DO HIV NO BRASIL.....	25
3.5 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E QUALIDADE DE VIDA	26
3.5.1 HISTÓRIA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	26
3.5.2 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA O CONTROLE DO HIV	27
3.6 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA HIV.....	29
3.6.1 ANTIRRETROVIRAIS DE ÚLTIMA GERAÇÃO	29
3.5.3 FALHAS TERAPÊUTICAS E RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS.....	32
3.6.2 IMUNOTERAPIAS	34
3.6.3 TERAPIA GÊNICA.....	34
3.6.4 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	36
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
5. REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) continua sendo uma das maiores ameaças à saúde global, com consequências devastadoras para milhões de pessoas em todo o mundo. Desde a sua identificação na década de 1980, avanços promissores foram feitos no diagnóstico, tratamento e prevenção dessa doença viral crônica. A AIDS é uma doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o vírus ataca o sistema imunológico tendo como principal alvo as células T CD4. O HIV modifica o DNA da célula para fazer cópias de si mesmo e se propagar pelo sistema imunológico. No entanto, os desafios ainda persistem, e é essencial explorar continuamente novas abordagens terapêuticas para aprimorar o manejo da infecção (OMS, 2020).

A epidemiologia do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) no Brasil tem sido objeto de estudo e vigilância constante ao longo das décadas. A prevalência do HIV no Brasil, é diferente em cada região do país, pois as novas tecnologias e técnicas são mais prevalentes nas regiões Sul e Sudeste. O número de novos casos tem se mantido relativamente estável ao longo dos anos e os grupos mais afetados são indivíduos pertencentes a comunidade Lésbicas, Gays, Bi, Trans, Queer/Questionando, Intersexo, Assexuais/Arromânticas/Agênero, Pan/Polí, Não-binárias e mais (LGBTQIAPN+), profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis e pessoas em situação de vulnerabilidade. O diagnóstico é feito pelo sistema de saúde que oferecem teste de HIV gratuitos e os tratamentos são feitos a partir dos Antirretrovirais (TARV) que são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (UNAIDS, 2019).

A infecção pelo HIV é uma condição causada pelos vírus HIV-1 e HIV-2. A patogênese envolve várias etapas e é específica por sua capacidade de atacar células específicas do sistema imunológico do hospedeiro, levando à imunodepressão. A entrada do vírus ocorre através de contato direto com fluidos corporais contaminados, como sangue, sêmen, secreções vaginais, leite materno e outros fluídos. As principais via de transmissão é a relação sexual desprotegida e o compartilhamento de agulhas contaminadas (UNAIDS, 2019).

Após a entrada da partícula viral no organismo, o HIV infecta especialmente os linfócitos T CD4+ e se liga aos receptores celulares para permitir a entrada do vírus em seu interior. Em seguida, o vírus usa o maquinário celular para replicar seu material genético e produzir novas partículas virais, posteriormente, as células T CD4+ são destruídas e liberam um grande número de partículas virais na corrente sanguínea. As novas partículas virais se espalham pelo corpo e infectam novos linfócitos T CD4+ e outros tipos de células do sistema imunológico, como macrófagos. À medida que o número de células T CD4+ diminuem, a resposta imunológica fica enfraquecida e o organismo se torna mais suscetível a infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculose e cânceres. Ainda, podem aparecer sintomas clínicos, como febre, perda de peso, suores noturnos, diarreia e infecções recorrentes. Um quadro de AIDS só será caracterizado quando a concentração de células T CD4+ cai abaixo de um nível crítico (geralmente inferior a 200 células/mm³) e/ou quando ocorrem infecções oportunistas graves (MOCELLIN, 2012)

A investigação das novas abordagens terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV tem o potencial de melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes, levando a uma redução da carga viral, aumento da contagem de células CD4+ e diminuição da progressão para a AIDS, como também, descrever os principais mecanismos terapêuticos para o tratamento do HIV, discutir sobre a eficácia dos tratamentos associados ao combate do vírus e descrever as novas abordagens terapêuticas realizadas *in vivo* ou *in vitro* para a infecção viral (ZHANG, 2022).

A terapia gênica surge como uma abordagem inovadora, buscando modificar geneticamente as células do sistema imunológico para torná-las resistentes à infecção pelo HIV. Essa técnica apresenta grande potencial para uma terapia de longo prazo, atendendo a necessidade de tratamentos diários com medicamentos antirretrovirais. Além disso, a imunoterapia tem se destacado como uma estratégia promissora para o manejo do HIV/AIDS. Terapias resistentes na modificação do sistema imunológico para reconhecer e destruir células infectadas pelo vírus têm resultados comprovados encorajadores em estudos preliminares, oferecendo novas perspectivas para o tratamento da infecção (ZHANG, 2022).

O HIV/AIDS continua sendo uma doença de grande conversão global, com impacto significativo na saúde pública e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a evolução do tratamento do HIV tem sido constante, com o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias que têm potencial para melhorar a eficácia, segurança e adesão dos pacientes ao tratamento. É fundamental atualizar os conhecimentos sobre as novas abordagens terapêuticas

disponíveis para o manejo da infecção pelo HIV, a fim de fornecer informações atualizadas e relevantes aos profissionais de saúde e contribuir para a melhoria da assistência aos pacientes com HIV/AIDS (ZHANG, 2022). Deste modo, é respaldada a importância de embasar as práticas clínicas em evidências científicas atualizadas, considerando que o manejo do HIV/AIDS é complexo e em constante evolução(MOCELLIN, 2012). A revisão da literatura proposta neste estudo permitirá a análise crítica das novas abordagens terapêuticas, sua eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes, permitindo a compreensão dos avanços recentes no tratamento da infecção e fornecendo benefícios para a comunidade acadêmica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 GERAL

Apresentar as novas abordagens terapêuticas para o manejo da infecção pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Humana.

1.1.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os principais mecanismos terapêuticos para o tratameto do HIV;
- Discutir sobre a eficácia dos tratamentos associados ao combate do HIV;
- Descrever as novas abordagens terapêuticas realizadas *in vivo* ou *ex vivo* para a infecção viral

2. METODOLOGIA

Neste trabalho foi adotada uma abordagem explicativa, tendo início com uma busca de artigos em rede de dados abertas com Google scholar, Scielo e Pubmed, sendo selecionado os artigos publicados entre os anos de 2005 a 2023, utilizando termos-chaves como "HIV" "AIDS" e "tratamentos".

Como critério de inclusão, definiu-se a utilização de artigos científicos completos de acesso livre, publicados em português e inglês no período definido pelo estudo. Como critério de exclusão foram descartados artigos não disponíveis na íntegra, fora do período pré-definido ou sem consonância com a temática do estudo.

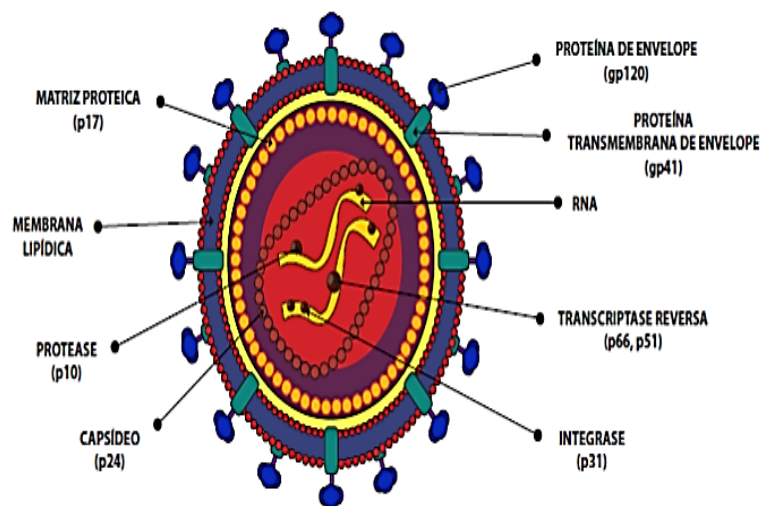
Ao final da pesquisa e seleção, foram encontrados 20 (vinte) artigos relacionados com título deste estudo, no qual 15 (quinze) integraram esta revisão bibliográfica. Além disso, presente estudo respeitou todos os aspectos éticos relacionados a estudos científicos, de acordo com a resolução vigente CNS 466/2013 para uso de dados secundários.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O HIV é uma partícula esférica com um diâmetro variando de 100 a 120nm, pertence à categoria dos *Lentivirus*, que faz parte da família *Retroviridae*. Em seu núcleo, possui duas cópias de RNA de cadeia simples, que estão envoltas por uma camada proteica chamada nucleocapsídeo, além de um capsídeo e uma camada externa composta por uma bicamada fosfolipídica (Figura 1) (SILVA, 2018).

Figura 1. Representação esquemática da estrutura do HIV-1



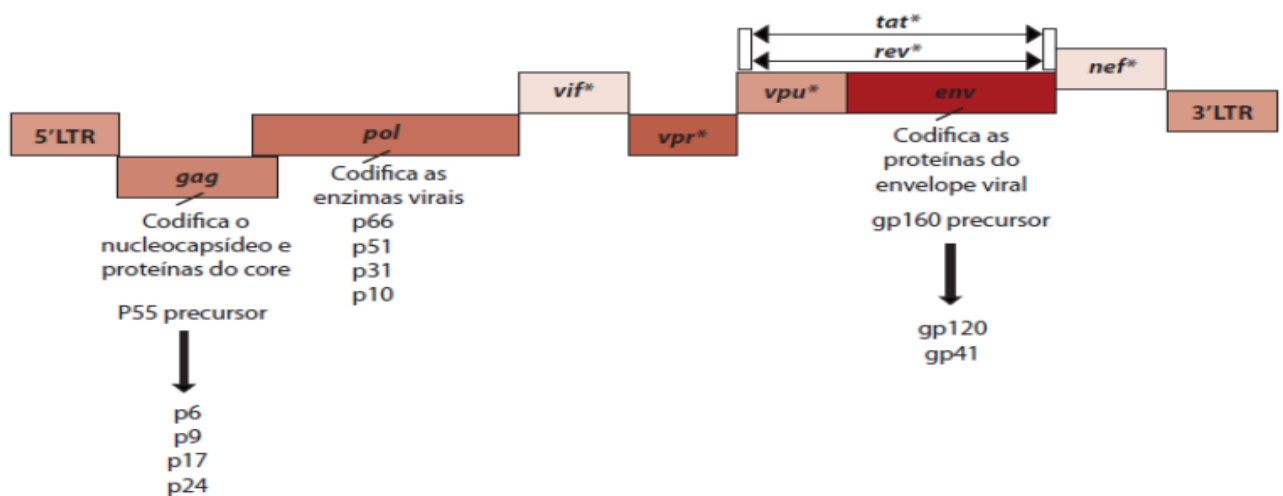
Fonte: BRASIL, (2018).

Existem dois tipos de vírus geneticamente diferentes de HIV. O HIV-1 é o vírus predominante nas regiões dos Estados Unidos, Europa, África central e em muitas outras partes do mundo, sendo o mais comum dos dois. O HIV-2 é encontrado principalmente em indivíduos infectados na região oeste do continente africano e compartilha características muito

semelhantes ao HIV-1, incluindo o mesmo tropismo por células do sistema imunológico e a capacidade de causar a AIDS (MOCELLIN, 2012).

O genoma do HIV-1 é composto por três genes principais que são responsáveis pela codificação das proteínas estruturais e enzimáticas do vírus, sendo eles o Gag, Pol e Env. Para identificar as proteínas virais, a nomenclatura utiliza "gp" para glicoproteína ou "p" para proteína, seguido de um número que indica o peso molecular em kilodaltons (kd) (figura 2) (BRASIL, 2018).

Figura 2. Genoma do HIV-1 e suas principais proteínas que cada gene codifica



fonte: Miller, (2010)

O gene conhecido como "pol" é responsável pela codificação das enzimas p66 e p51. Essas enzimas desempenham um papel crucial na formação da enzima conhecida como transcriptase reversa (RT), que desempenha um papel vital na replicação do vírus HIV. Além disso, o gene "pol" também é responsável por codificar outras enzimas, como a integrase (p31), que é essencial para a integração do material genético do HIV no genoma do hospedeiro, e a protease (p10), que desempenha um papel na clivagem de proteínas precursoras em unidades menores após a liberação das partículas virais das células hospedeiras (BRASIL, 2018).

O gene "env", por sua vez, é responsável pela codificação das glicoproteínas gp160, gp120 e gp41, que são componentes encontrados na superfície do vírus. A gp160 é uma proteína precursora que é clivada para formar a gp120 e a gp41. A gp120 é responsável por se projetar na superfície viral na forma de uma estrutura trímica, enquanto a gp41 é uma glicoproteína transmembrana que se associa à gp120. Ambas a gp120 e a gp41 desempenham papéis

importantes na ligação do vírus aos receptores nas células do hospedeiro e na fusão do envelope viral com a membrana celular (BRASIL, 2018).

Além desses genes, existem vários outros no genoma do HIV que codificam produtos com funções reguladoras ou acessórias. Embora esses produtos não façam parte da estrutura viral em si, eles desempenham um papel crucial no controle da replicação viral e na capacidade do vírus de infectar as células do hospedeiro. Por exemplo, o gene "tat" codifica a proteína transativadora p14, que ativa a transcrição dos genes provirais do HIV. O gene "rev" codifica a p19, uma proteína que transporta o RNA viral para o citoplasma, onde ocorre a tradução. O gene "nef" codifica a p27, que desempenha diversas funções, incluindo a alteração das células hospedeiras para promover a replicação viral e torná-las menos suscetíveis ao sistema imunológico do hospedeiro (BRASIL, 2020).

Outros genes incluem o "vpu", que codifica a p16 e desempenha múltiplos papéis, como auxiliar na montagem eficiente das partículas virais, no processo de liberação das partículas da célula hospedeira e na promoção da morte celular. O gene "vpr" codifica a p15, que auxilia na integração do material genético do HIV no núcleo da célula hospedeira. Por fim, o gene "vif" codifica a p23, que atua como um fator de infecciosidade viral, estabilizando o DNA recém-sintetizado do HIV e facilitando seu transporte para o núcleo celular (BRASIL, 2020).

O HIV-2 também possui os genes gag, pol e env, juntamente com genes regulatórios e acessórios que desempenham funções semelhantes às encontradas no HIV-1. A semelhança entre os genomas desses dois vírus é de cerca de 50%. Notavelmente, as regiões gag e pol no genoma viral exibem uma maior semelhança entre o HIV-1 e o HIV-2, ao contrário da região env. As proteínas presentes no HIV-2 têm funções comparáveis às do HIV-1, porém, apresentam diferenças em termos de composição de aminoácidos e peso molecular (BRASIL, 2018).

3.2 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A AIDS é uma doença que afeta o sistema imunológico do corpo humano, causada pelo vírus HIV que foi descoberto no início da década de 1980. O HIV é transmitido através do contato com fluidos corporais infectados, como sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno. As formas mais comuns de transmissão incluem relações sexuais sem proteção, compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis, e de mãe para filho durante a gravidez, parto ou amamentação (UNAIDS, 2019).

A AIDS foi inicialmente identificada em 1981, quando vários casos de um tipo incomum de pneumonia foram observados em homens jovens e saudáveis, principalmente homossexuais. Na época, a doença era conhecida como "câncer gay" ou "peste gay", devido à sua prevalência na comunidade gay masculina (FERRARI, 2022).

Conforme a pesquisa progredia, ficou claro que a doença estava sendo causada por um vírus que ataca o sistema imunológico. O vírus HIV foi identificado em 1983 por uma equipe de cientistas liderada pelo Dr. Luc Montagnier, do Instituto Pasteur em Paris, e pelo Dr. Robert Gallo, do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (OMS, 2020).

Desde então, a AIDS se desenvolveu rapidamente em todo o mundo, afetando milhões de pessoas. A doença não tem cura, mas o tratamento antirretroviral pode ajudar a controlar a infecção e prevenir a progressão da doença. Embora a AIDS tenha sido inicialmente associada à comunidade gay masculina, ela rapidamente se conduziu para outras pessoas, incluindo usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e pessoas que receberam transfusões de sangue. Posteriormente, a AIDS se tornou uma doença global, afetando pessoas de todos os gêneros, idades e orientações sexuais (FERRARI, 2022).

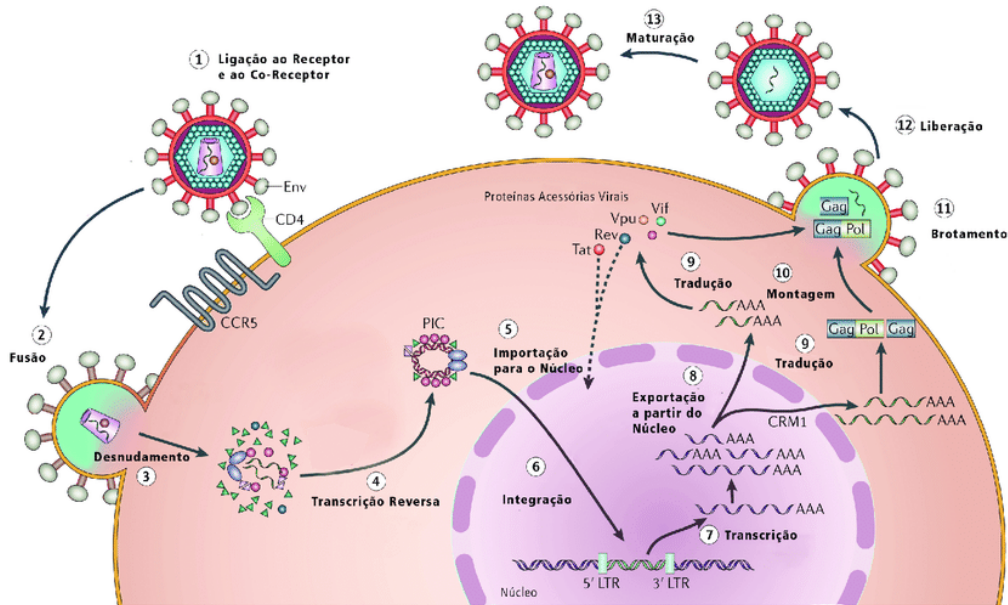
Ao longo dos anos, a conscientização sobre o HIV e a AIDS aumentou e muitos esforços foram feitos para prevenir a prevenção da doença. Isso inclui a disseminação de informações sobre prevenção, educação sobre práticas sexuais seguras, uso de preservativos e implementação de programas de testagem e tratamento. No entanto, a AIDS ainda é uma doença grave que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (OMS, 2020).

Os sintomas do HIV apresentam variações de acordo com o estágio da infecção. A transmissão da doença é mais propícia nos primeiros meses após a exposição, porém, atinge muitos indivíduos remanescentes de sua condição até os avanços. Nas primeiras semanas após a contaminação, alguns podem não manifestar sintomas, enquanto outros experimentam uma sintomatologia semelhante à gripe, descritos por febre, dor de cabeça, irritação na pele e dor de garganta (OMS, 2023). À medida que a infecção progride, ocorre um enfraquecimento gradual do sistema imunológico, resultando em sinais e sintomas adicionais, como o aparecimento dos gânglios linfáticos inchados, diarreia e perda de peso (OMS, 2023).

O HIV ataca e infecta o sistema imunológico do corpo, especificamente os linfócitos T CD4 +, que são células importantes do sistema imunológico responsáveis pela defesa do organismo. O vírus age nas células T CD4 + entrando nelas e se multiplicando. Para entrar nas células, o HIV usa uma proteína em sua superfície chamada gp120, que se liga a uma proteína receptora na superfície da célula T chamada CD4. Além disso, o HIV usa outras proteínas em

sua superfície para se ligar a outras proteínas co-receptores na superfície das células T CD4 +, incluindo CCR5 e CXCR4 (Figura 3) (OMS, 2020).

Figura 3. Ciclo replicativo do HIV-1 em célula hospedeira.



fonte: BRASIL, (2018).

Após a ligação, o HIV entra na célula T CD4+ e usa sua própria enzima, a transcriptase reversa, para converter seu RNA em DNA. O DNA viral então se integra ao DNA da célula T CD4+, permitindo que o vírus se replique e produza novas cópias do HIV. À medida que o vírus se replica e se espalha pelo corpo, ele evolui gradualmente como células T CD4+, enfraquecendo o sistema imunológico e tornando a pessoa infectada vulnerável a outras doenças. Além de infectar as células T CD4+, o HIV também pode infectar outras células do sistema imunológico, como macrófagos, células dendríticas e células B, além de outros tipos de células no corpo, incluindo células do cérebro, rins e fígado. Isso pode levar a uma variedade de complicações e sintomas ao longo do tempo, afetando várias partes do corpo e garantindo a progressão da doença (BRASIL, 2018).

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial para a detecção do HIV é geralmente usado em três cenários principais: efetuar o diagnóstico da infecção no paciente; triagem sorológica e assegurar o controle de transfusões sanguíneas, produtos derivados do sangue e órgãos destinados a

transplantes; conduzir estudos de vigilância epidemiológica. Desta forma, as estratégias laboratoriais de testagem têm como principal objetivo aprimorar a precisão do diagnóstico da infecção recente pelo HIV, ao mesmo tempo em que estabelecem uma base sólida para garantir a segurança e a rapidez do diagnóstico (OMS, 2023).

As amostras reagentes para a presença de anticorpos (Anti-HIV) na fase de triagem devem passar por uma etapa adicional. Nesse estágio, serão empregados testes mais específicos em comparação com os anteriormente realizados, com o intuito de confirmar se os resultados reagentes obtidos de fato indicam uma infecção pelo HIV (PIRES et al, 2014).

Em 1985, foi apresentada a primeira geração de testes para diagnosticar a infecção pelo HIV. Esses testes utilizaram antígenos virais obtidos por meio da lise viral em culturas de células e a detecção de anticorpos foi baseada na metodologia conhecida como ELISA indireta. No ano de 1986, o diagnóstico laboratorial começou a ser implementado no Brasil. Em 1987, surgiu a segunda geração de testes, mantendo o formato indireto da primeira geração. A principal diferença entre essas duas gerações foi a utilização de antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos, determinados por regiões específicas de proteínas do vírus (PIRES et al, 2014).

No início dos anos 1990, a questão da variabilidade do HIV tornou-se evidente. Como resposta, os testes passaram a incluir antígenos para o HIV-2, a fim de permitir a detecção de anticorpos contra o HIV-1 e o HIV-2. Além disso, novos antígenos do HIV-1, pertencentes aos grupos M, N e O, foram incorporados aos testes. Em 1994, surgiram os testes de terceira geração, os quais adotaram um novo formato denominado ELISA sanduíche ou imunométrico. A alteração no formato desses testes para o sanduíche ELISA ou imunométrico resultou em uma maior sensibilidade e especificidade, pois passou a detectar todas as classes de anticorpos anti-HIV (IgG, IgM e IgA). Além disso, os testes de terceira geração reduziram o período de janela imunológica (PIRES et al, 2014).

Os testes de terceira geração representaram um avanço ao permitir a detecção de IgM e IgG na identificação da infecção recente pelo retrovírus. No entanto, tecnologias mais recentes, como os testes de quarta geração, possibilitam a detecção combinada de antígenos e anticorpos, reduzindo ainda mais o período de detecção inicial do HIV (PIRES et al, 2014). Os testes de terceira são mais sensíveis em comparação aos métodos confirmatórios tradicionais, como Western blotting (WB), Imunoblot (IB) ou Imunoblot Rápido (IBR), tornando inadequadas as abordagens que dependem apenas desses testes para identificar infecções recentes. Portanto,

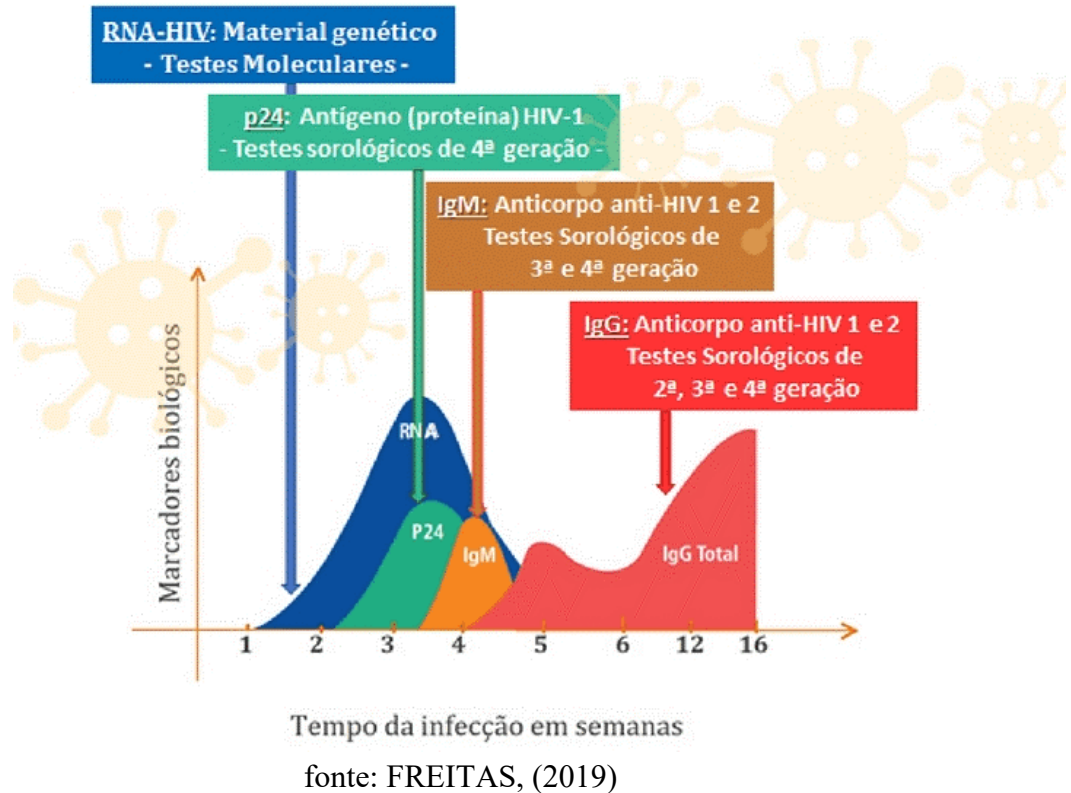
testes moleculares utilizados como procedimentos de confirmação são mais apropriados para diagnosticar infecções agudas e/ou recentes (BRASIL, 2013).

Com o avanço tecnológico, foram aprimorados os testes de quarta geração. Esses testes estão associados às características dos testes da geração anterior, mas também têm a capacidade de detectar o antígeno p24. Atualmente, existe uma ampla variedade de métodos manuais, semiautomatizados e automatizados baseados em antígenos-anticorpos disponíveis para o diagnóstico de infecção pelo HIV (PIRES et al, 2014).

O Western Blotting (WB) é atualmente utilizado como teste confirmatório para a infecção e baseia-se no emprego de uma membrana de nitrocelulose como suporte sólido, em que os antígenos do HIV são estabelecidos em conformidade com seus pesos moleculares. As proteínas e glicoproteínas virais, atuam como antígenos, são separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida de acordo com seus pesos moleculares e, em seguida, fornecidas para a membrana de nitrocelulose. A ocorrência entre os antígenos adsorvidos na membrana de nitrocelulose e os anticorpos presentes na amostra é revelada por meio de um processo enzimático. Isso envolve a adição do conjugado 1, que é composto por uma anti-imunoglobulina humana conjugada com biotina, seguida pelo conjugado 2, que consiste em avidina ou estreptavidina ligada a uma enzima. Após isso, é adicionado o substrato (4-cloro-1-naftol). A manipulação do substrato gera um produto insolúvel e colorido que permite a visualização da ocorrência na membrana a olho nu. Alguns kits de WB para o HIV-1 podem empregar outros sistemas de revelação que não incluem avidina ou estreptavidina e biotina (MAHMOOD et al, 2012).

Existem indivíduos conhecidos como controladores de elite, que conseguem manter a carga viral em níveis tão baixos que ela pode se tornar indetectável nos testes moleculares. Nestes casos, o diagnóstico só pode ser estabelecido por meio dos testes confirmatórios WB, IB e IBR mencionados anteriormente. A estimativa do número de indivíduos considerados controladores de elite depende de dois fatores: o valor da carga viral e o tempo em que o indivíduo consegue manter a carga viral abaixo ou igual a esse valor. Estudos recentes realizados em indivíduos infectados e doadores de sangue indicam que a ocorrência de controladores de elite não ultrapassa 1% dos indivíduos diagnosticados (MAHMOOD et al, 2012). As pessoas com infecção na fase crônica são identificados com sucesso com qualquer um dos testes de triagem (3º ou 4º geração), logo após por teste confirmatório (teste molecular ou WB). Esses indivíduos constituem 95% dos casos diagnosticados (MAHMOOD et al, 2012).

Figura 4. Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período da infecção.



3.4 EPIDEMIOLOGIA DO HIV NO BRASIL

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi registrado em 1982, e desde então o vírus HIV se disseminou em todo o país. No entanto, nas últimas décadas, o Brasil implementou políticas e programas de prevenção e tratamento do HIV/AIDS que resultaram em avanços alcançados no controle da epidemia (OMS, 2020).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS do Ministério da Saúde de 2022, estima-se que, até 2022, cerca de 1.088.536 (um milhão, oitenta e oito mil e quinhentos e trinta e seis) pessoas viviam com HIV no Brasil. A taxa de detecção de casos de HIV tem se mantido relativamente estável nos últimos anos, com cerca de 18 casos por 100.000 habitantes. Vale ressaltar que esse número pode variar entre as diferentes regiões do país (BRASIL, 2022).

As principais formas de transmissão do HIV no Brasil são o sexo desprotegido, incluindo relações sexuais vaginais, anais e orais sem o uso de preservativo, e o compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas entre pessoas que usam drogas

injetáveis. A transmissão vertical, de mãe para filho durante a gravidez, parto ou amamentação, também é uma preocupação importante (BRASIL, 2022).

Em relação aos grupos mais afetados, a epidemia de HIV no Brasil tem uma distribuição heterogênea. Há uma maior prevalência do vírus entre homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo, pessoas que usam drogas injetáveis, pessoas em situação de rua e pessoas privadas de liberdade (BRASIL, 2022).

É importante ressaltar que a situação da epidemia de HIV/AIDS está sujeita a mudanças ao longo do tempo, de acordo com os avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento, bem como as políticas de saúde implementadas pelo governo. Portanto, o acesso aos testes de HIV, ao tratamento antirretroviral e às medidas de prevenção são fundamentais para o controle da pandemia. No Brasil, o tratamento antirretroviral é fornecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e é recomendado para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente da fase de infecção doença. Além disso, novas estratégias de prevenção, como a profilaxia pré-exposição (PrEP) e a profilaxia pós-exposição (PEP), também têm sido adotadas no país como forma de reduzir o risco de infecção pelo HIV em grupos de maior vulnerabilidade (BRASIL, 2022).

3.5 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E QUALIDADE DE VIDA

3.5.1 HISTÓRIA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Em 1986 iniciou-se a TARV com o uso da zidovudina, que inibe a transcriptase reversa do HIV e teve seus primeiros testes em doenças oncológicas. Os ARV tem como função principal inibir a multiplicação do vírus no organismo, como resultado, evitam a imunodepressão. Atualmente, existem um grande número de ARV's para tratar pacientes infectados pelo HIV. Para cada etapa de replicação viral existem medicamentos específicos (MELO, 2012).

Embora os benefícios da TARV fossem substanciais logo na produção dos primeiros fármacos, sua administração enfrenta desafios significativos devido à dificuldade que muitos pacientes sofrem ao lidar com os efeitos colaterais das drogas, a quantidade expressiva de comprimidos necessários e os regimes de tratamento complexos. Esses obstáculos prejudicavam a adesão ao tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de cepas virais

resistentes às drogas, que eram notoriamente difíceis de tratar. Portanto, foi essencial realizar uma monitorização rigorosa dos pacientes para avaliar a eficácia do tratamento (MELO, 2012).

Em 1995, houve a inserção da terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART), que envolve uma combinação de três ou mais inibidores de protease e da transcriptase reversa. Isso resultou em uma maior supressão da replicação viral e na melhoria do estado clínico dos pacientes. No entanto, vários estudos detectaram que o uso contínuo da HAART favoreciam o desenvolvimento de cepas virais com múltiplas mutações de resistência, comprometendo o sistema imunológico e levando à progressão para a AIDS e, em última instância, à morte (MELO, 2012).

Esse fato contribuiu para restringir as opções de tratamento disponíveis tanto para pacientes recentemente infectados quanto para aqueles que já haviam recebidos medicamentos de diferentes classes e que experimentaram falhas virológicas. Isso enfatizou a importância de implementar mudanças estratégicas na abordagem terapêutica e de incorporar novos medicamentos capazes de manter a supressão viral a longo prazo (MELO, 2012).

3.5.2 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA O CONTROLE DO HIV

A TARV é um tratamento médico utilizado para combater a infecção pelo HIV, o vírus que causa a AIDS. Essa terapia envolve a administração de medicamentos antirretrovirais, que ajudam a controlar a replicação do HIV no organismo, retardam a progressão da doença e fortalecem o sistema imunológico (OLIVEIRA et al 2018).

Atualmente, o tratamento para a infecção viral consiste em uma combinação de medicamentos antirretrovirais que ajudam a controlar e prevenir a progressão da doença. Os antirretrovirais funcionam impedindo que o vírus HIV se reproduza e se espalhe no corpo, sendo os medicamentos prescritos por um médico e que devem ser tomados diariamente para serem eficazes. Tais medicamento, geralmente, são prescritos em uma combinação de três ou mais fármacos para prevenir a resistência do vírus ao tratamento (UNAIDS, 2019).

A TARV não promove a cura do paciente, mas pode reduzir a carga viral no organismo para níveis indetectáveis e aumentar a expectativa de vida das pessoas com HIV. Além disso, reduz significativamente o risco de transmitir o vírus a outras pessoas. Contudo, vale ressaltar que, continua sendo indispensável para o combate à HIV/AIDS o uso de preservativos durante as relações sexuais, o uso de seringas descartáveis para usuários de drogas injetáveis, testagem

regular para HIV e prevenção da transmissão de mãe para filho durante a gravidez são algumas das medidas preventivas mais importantes (OLIVEIRA et al, 2018).

A terapia tem um papel fundamental na melhoria da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS. Ao controlar a replicação viral, esses medicamentos permitem que o sistema imunológico se recupere e se fortaleça, enfrentando a ocorrência de infecções oportunistas graves associadas à AIDS (OLIVEIRA et al, 2018).

A melhoria da qualidade de vida é observada em diferentes aspectos para aqueles que aderem corretamente à terapia antirretroviral. Alguns benefícios como o aumento da expectativa de vida, a TARV permite que as pessoas vivam por muitos anos com o HIV/AIDS, suportando significativamente as complicações e os riscos de mortalidade associados à doença; redução das doenças relacionadas ao HIV, com a imunidade viral fornecida pela TARV, o sistema imunológico é forte, mantendo a ocorrência de resistência oportunista grave, como tuberculose, pneumonia e certos tipos de câncer (MOCELLIN, 2012).

A melhoria da saúde geral, a TARV contribui para a melhoria da saúde física em geral, tolerando a incidência de doenças relacionadas à AIDS e permitindo que as pessoas vivam uma vida mais ativa e produtiva; manutenção da vida social e emocional, ao controlar a progressão da doença, a TARV ajuda as pessoas vivendo com HIV/AIDS a manterem relacionamentos e participarem ativamente na sociedade, o que pode ter um impacto saudável na saúde mental e emocional; prevenção da transmissão do HIV, A TARV também desempenha um papel importante na prevenção da transmissão do HIV para outras pessoas. Quando o vírus está suprimido no organismo, a chance de transmissão para parceiros sexuais ou para um recém-nascido durante a gravidez e a parte é significativamente reduzida (OLIVEIRA et al, 2018).

A adesão contínua aos medicamentos é essencial para que esses benefícios sejam alcançado, no qual é necessário o seu uso de forma regular seguindo as orientações médicas para garantir a depressão viral e o sucesso do tratamento. Ainda, é recomendado que as pessoas que vivem com HIV/AIDS recebam um acompanhamento médico regular, que inclui exames de rotina, monitoramento da carga viral, contagem de células TCD4 e avaliação de possíveis efeitos colaterais dos medicamentos antirretrovirais para que a qualidade de vida seja mantida e melhorada ao longo do tempo para o paciente (MOCELLIN, 2012).

Os medicamentos mais fornecidos pelo SUS são Lamivudina e o Dolutergravir. A Lamivudina é um inibidor da transcriptase reversa, já a lamivudina ingressa na célula por meio de difusão passiva e é submetida à fosforilação, transformando-se em seu metabólito ativo, o trifosfato de lamivudina. Este último compete com o trifosfato de desoxicidina pela ligação à

transcriptase reversa, resultando na interrupção da cadeia ao ser incorporado ao DNA (JOTA, 2011).

Com uma elevada biodisponibilidade oral, a lamivudina atinge níveis plasmáticos máximos aproximadamente uma hora após a administração, podendo ser eficaz com uma dose única diária devido à longa meia-vida intracelular do trifosfato. A capacidade da lamivudina de atravessar a barreira placentária resulta na detecção do medicamento na circulação fetal (JOTA, 2011). Eventos adversos significativos relacionados à lamivudina são raros, embora cefaleia e náuseas tenham sido relatadas em doses superiores às recomendadas. Embora a pancreatite tenha sido observada em pacientes pediátricos, sua ocorrência não foi confirmada em estudos clínicos controlados envolvendo adultos ou crianças (JOTA, 2011).

3.6 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA HIV

3.6.1 ANTIRRETROVIRAIS DE ÚLTIMA GERAÇÃO

Os antirretrovirais de última geração são uma classe de medicamentos com os mais recentes e avançados mecanismo de tecnologia e eficácia em comparação com os antirretrovirais mais antigos. São projetados para suprimir a replicação do HIV no organismo, com o intuito de reduzir a carga viral de forma duradoura para retardar a progressão da doença. Tais medicamentos são prescritos em combinação, geralmente em forma de coquetéis para maximizar sua eficácia (DEEKS et al 2021).

Atualmente existem vinte três antirretrovirais para o tratamento da infecção (Quadro 1). Esses medicamentos podem pertencer a diferentes classes, como inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos/análogos de nucleotídeos (ITRN/ANTRN), inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de entrada/fusão, inibidores de integrase (INI) e inibidores de saída/maturação (Quadro 2). Alguns exemplos de antirretrovirais de última geração incluem dolutegravir, bictegravir, darunavir/cobicistate, tenofovirafenamida, emtricitabina/tenofovirafenamida, entre outros (MOCELLIN, 2012).

De maneira geral, para efetivamente conter a replicação do HIV do tipo selvagem, é necessário combinar 2, 3 ou 4 medicamentos pertencentes a diferentes categorias (CACHAY, 2023). A escolha específica dos medicamentos se baseia nos seguintes critérios: antecipação de possíveis efeitos colaterais, simplicidade do regime de tratamento, presença de condições médicas coexistentes, como disfunção hepática ou renal e uso de outros medicamentos (para evitar interações medicamentosas).

Quadro 1. Antirretrovirais utilizados para o controle da infecção pelo HIV e seu mecanismo de ação.

ANTIRRETROVIRAL	SIGLA	APROVAÇÃO PELO FDA	MECANISMO DE AÇÃO
Zidovudina	AZT ou ZDV	19/03/1987	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Stavudina	d4T	24/06/1994	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Lamivudina	3TC	17/11/1995	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Saquinavir	SQV	06/12/1995	Inibidores de Protease
Ritonavir	RTV	01/03/1996	Inibidores de Protease
Indinavir	IDV	13/03/1996	Inibidores de Protease
Nevirapina	NVP	21/06/1996	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Nelfinavir	NFV	14/03/1997	Inibidores de Protease
Delavirdina	DLV	04/04/1997	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Efavirenz	EFV	17/09/1998	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Abacavir	ABC	17/12/1998	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Amprenavir	APV	15/04/1999	Inibidores de Protease
Lopinavir	LPV	15/09/2000	Inibidores de Protease
Didanosina	ddI	31/10/2000	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Tenofovir	TDF	26/10/2001	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Enfuvirtida	T-20	13/03/2003	Inibidores de Fusão
Atazanavir	ATV	20/06/2003	Inibidores de Protease
Emtricitabina	FTC	02/07/2003	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Fosamprenavir	FOS-APV	20/10/2003	Inibidores de Protease
Tripanavir	TPV	22/06/2005	Inibidores de Protease
Darunavir	DRV	23/06/2006	Inibidores de Protease
Maraviroc	MVC	18/09/2007	Inibidores de Entrada
Raltegravir	RAL	12/10/2007	Inibidores de Integrase
Etravirina	ETR	18/01/2008	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Rilpivirina	RPV	20/05/2011	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
Dolutegravir	DTG	21/11/2017	Inibidores de Integrase

(fonte: MOCELLIN, 2012)

Quadro 2. Classes e mecanismo de ação dos antirretrovirais de última geração utilizados para combater a infecção do HIV.

CLASSE	MECANISMOS DE AÇÃO
INTRs	Passam por uma transformação em metabólitos ativos que entram em competição pela incorporação no DNA viral. Eles atuam inibindo a enzima transcriptase reversa do HIV de forma concorrencial, interrompendo a síntese das cadeias de DNA viral.
nRTI	Inibem a enzima transcriptase reversa, da mesma maneira que os INTRs, mas não requerem uma etapa inicial de fosforilação.
INNTRs	Fazem uma ligação direta com a enzima transcriptase reversa, bloqueando sua atividade.
PI	Inibem a enzima protease viral, que desempenha um papel crucial na maturação das formas do HIV após a sua saída da célula hospedeira.
EI	Nova classe de medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução. No caso específico do Maraviroc, sua atuação se baseia no bloqueio dos receptores CCR5 (proteína localizada na superfície dos macrófagos - células do sistema imunológico) impedindo a entrada do HIV e a infecção destas células.
IPL	Os Inibidores de Pós-Ligação se unem ao receptor CD4 e evitam que o HIV (que também se liga ao receptor CD4) entre na célula. Os Inibidores da Integrase impedem a integração do DNA do HIV no DNA humano.
IF	Os Inibidores de Fixação realizam uma ligação direta com a glicoproteína 120 da envoltura viral (gp120), próxima ao local de ligação com o CD4+, impedindo a mudança conformacional necessária para a interação inicial entre o vírus e os receptores na superfície das células CD4. Isso impede a ligação e subsequente entrada nos linfócitos T e outras células imunológicas do hospedeiro.

*Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleosídeo (INTRs); Inibidores da Transcriptase Reversa Analógicos de Nucleotídeo (nRTI); Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INNTRs); Inibidores da Protease (PI); Inibidores de Entrada (EI); Inibidores de Pós-Ligação (IPL); Inibidores de Fixação (IF) (fonte: MOCELLIN, 2012)

As terapias combinadas para o tratamento do HIV referem-se à utilização de múltiplos medicamentos antirretrovirais em um regime de tratamento para suprimir a replicação viral do HIV e controlar a progressão da doença. Essas terapias são também conhecidas como Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz (HAART) ou TARV (OLIVEIRA et al, 2018).

A vantagem das terapias combinadas é que elas têm uma abordagem mais abrangente para o tratamento do HIV, atacando o vírus em várias frentes e reduzindo a chance de desenvolvimento de resistência viral. Além disso, as terapias combinadas têm demonstrado serem altamente eficazes na supressão viral, melhorando a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes com HIV (CACHAY, 2023).

A adesão ao tratamento é maximizada quando os regimes são convenientes e toleráveis, e quando se utilizam doses únicas diárias (preferencialmente) ou duas vezes ao dia. As orientações de especialistas para iniciar, selecionar, alterar e interromper a terapia, bem como considerações especiais relacionadas ao tratamento de mulheres e crianças, são atualizadas regularmente e podem ser consultadas no site do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, AIDSinfo (CACHAY, 2023).

Atualmente, são amplamente empregados comprimidos que contêm combinações fixas de pelo menos 2 medicamentos, o que simplifica os regimes de tratamento e melhora a adesão. Em alguns casos, comprimidos contendo combinações fixas de um medicamento com *cobicistat*, um potenciador farmacocinético sem atividade antiviral contra o HIV, podem ser utilizados para aumentar os níveis sanguíneos do medicamento antiviral contra o HIV (CACHAY, 2023).

É importante observar que os efeitos colaterais dos comprimidos de combinação são semelhantes aos efeitos colaterais associados a cada um dos medicamentos individualmente. Os antirretrovirais de última geração assim como com qualquer medicamento, precisam ser prescritos e usados sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado, e os pacientes devem seguir rigorosamente o esquema de tratamento prescrito para alcançar os melhores resultados (DEEKS et al 2021).

3.6.2 FALHAS TERAPÊUTICAS E RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS

Tendo a eficácia comprovada da TARV, que reduz a morbidade e mortalidade em pacientes com HIV, manter o sucesso terapêutico a longo prazo tornou-se um desafio. Estudos indicam que aproximadamente 30% dos pacientes que iniciam o tratamento não sustentam a resposta virológica, resultando em falha terapêutica. Uma coorte de pesquisa ao longo de 6 anos revelou que 10% dos pacientes que iniciaram o TARV pela primeira vez e 20% dos que já estavam no tratamento experimentaram falha em relação às três classes fundamentais de antirretrovirais: ITRN, ITRNN e IP (MOCELLIN, 2012).

A inadequação do TARV pode ser categorizada em três tipos: falha virológica - ocorre quando não se atinge ou mantém a máxima supressão viral; falha imunológica - envolve o declínio progressivo na contagem de células CD4; falha clínica - refere-se à progressão da doença. No entanto, as definições de falha imunológica e clínica são especialmente aplicadas a pacientes com carga viral do HIV amplamente suprimida pela TARV, pois uma resposta

insatisfatória nas células CD4 ou eventos clínicos relacionados à doença são improváveis de serem causados pelo regime terapêutico escolhido quando há supressão virológica simultânea (MOCELLIN, 2012).

A resistência aos ARVs é a principal causa de falha virológica. A resistência transmitida (TDR ou primária) ocorre em pacientes que ainda não iniciaram o tratamento e resulta da transmissão de uma variante resistente do HIV. Isso é considerado um problema de saúde pública, pois a presença do TDR pode afetar a eficácia dos esquemas antirretrovirais de primeira linha. A resistência primária do HIV aos ARVs é uma realidade crescente devido à exposição cada vez maior a esses medicamentos ao longo do tempo (CALDEIRA, 2023).

Apesar dos resultados impressionantes do TARV, uma seleção de variantes com mutações de resistência e sua propagação entre indivíduos sem experiência terapêutica tem um impacto negativo na qualidade de vida. Esses indivíduos com infecção recente são considerados grandes contribuintes para o surgimento de novos casos e têm uma maior probabilidade de variantes veiculares virais resistentes (CALDEIRA, 2023).

A grande maioria dessas pessoas estão respondendo positivamente ao tratamento, que tem se mostrado altamente eficaz na supressão do vírus do HIV. No entanto, um número crescente enfrenta as consequências da resistência aos medicamentos (UNAIDS, 2017). O aumento das tendências de resistência aos medicamentos contra o HIV pode resultar em mais infecções e mortes. De acordo com modelagem estatísticas, nos próximos cinco anos, sem ação adequada, observamos aumento nas mortes adicionais e novas infecções. Além disso, os custos do tratamento do HIV poderiam aumentar em 650 milhões de dólares durante esse período (UNAIDS, 2017).

Para combater a resistência aos medicamentos antirretrovirais, é crucial o envolvimento ativo de diversos parceiros. Um novo plano de ação global de cinco anos que envolve todos os países e colabora para unir esforços na prevenção, monitoramento e resposta à resistência aos medicamentos contra o HIV. Essa abordagem visa proteger o progresso contínuo em direção à meta de erradicar a epidemia de AIDS até 2030, parte do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 (Saúde e bem-estar para todos) (UNAIDS, 2017). Além disso, a OMS desenvolveu ferramentas inovadoras para auxiliar os países na monitorização da resistência aos medicamentos contra o HIV, melhorando a qualidade dos programas de tratamento e fazendo a transição para novos tratamentos, se necessário (UNAIDS, 2017).

3.6.3 IMUNOTERAPIAS

A imunoterapia é uma abordagem terapêutica que utiliza o sistema imunológico do corpo para combater doenças e tem sido testada como uma possível opção de tratamento para o HIV, mas até o momento, não há uma imunoterapia específica aprovada como tratamento padrão. Existem várias estratégias de imunoterapia que têm sido investigadas em estudos clínicos para o tratamento do HIV (BAROUCH et al, 2018).

As vacinas terapêuticas são projetadas para estimular o sistema imunológico a reconhecer e atacar o HIV em pessoas já infectadas. Essas vacinas geralmente contêm partes do vírus HIV ou versões enfraquecidas do vírus para estimular a resposta imune. Alguns ensaios clínicos de vacinas terapêuticas têm mostrado resultados promissores em termos de resposta imunológica, mas ainda não foram aprovados como tratamento padrão para o HIV (BAROUCH et al, 2018).

Anticorpos monoclonais esses mecanismos são proteínas projetadas para se ligarem a alvos específicos no HIV e neutralizar o vírus. Alguns resultados monoclonais têm demonstrado eficácia em estudos clínicos na redução da carga viral do HIV em pessoas infectadas, mas ainda não foram aprovados como tratamento padrão para o HIV (BAROUCH et al, 2021).

Terapia celular modificada geneticamente essa abordagem envolve a genética modificada das células do sistema imunológico, como as células T, para torná-las mais eficazes na identificação e destruição do HIV. Essa terapia ainda é experimental e está em fase inicial de pesquisa (OLIVEIRA et al, 2018).

A imunoterapia como tratamento para o HIV ainda está em alcance de pesquisa e não é uma opção de tratamento padrão atualmente. O ideal tratamento do HIV permanece sendo o uso de ARV que tem sido comprovado como uma opção eficaz para o controle da infecção e a prevenção da progressão da infecção para a AIDS (OLIVEIRA et al 2018).

3.6.4 TERAPIA GÊNICA

A edição genética e a tecnologia CRISPR (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas) representam avanços revolucionários que conferem aos cientistas a capacidade de realizar modificações precisas no DNA de seres vivos, incluindo seres humanos (ZHANG, 2022).

Sistema CRISPR-Cas9 constitui uma parte do sistema de defesa imunológica encontrado em bactérias, que as auxilia na resistência contra invasões virais. Este sistema é

composto por sequências de DNA denominadas "repetições palindrômicas" e "espaçadores". Os pesquisadores descobriram que poderiam programar o CRISPR para efetuar cortes precisos no DNA, mediante a introdução da proteína Cas9 e de uma sequência de RNA guia que corresponde à região desejada do genoma (ZHANG, 2022).

Seleção do alvo, cientistas projetam uma sequência de RNA guia que seja complementar à sequência de DNA que eles pretendem modificar. Isso permite que o RNA guia "direcione" a proteína Cas9 até o ponto específico do DNA onde ocorrerá a edição. Corte do DNA, a proteína Cas9 atua como uma "tesoura" molecular, cortando o DNA no local indicado pela sequência de RNA guia (ZHANG, 2022).

Reparação do DNA, quando o DNA é cortado, as células do organismo tentam repará-lo, seja por reparação por quebra de ponta dupla (NHEJ), é um método de reparo propenso a erros que pode resultar em pequenas inserções ou deleções de DNA. Essas modificações podem causar mutações no gene-alvo, levando à inativação ou alteração do gene. E a reparação por recombinação homóloga (HDR), esse método envolve o uso de uma sequência de DNA externa como molde para a reparação. Ele permite a substituição de uma sequência de DNA específica por uma versão editada (ZHANG, 2022).

Pesquisas evidenciam a aplicação da terapia gênica no contexto da infecção por HIV, ocorrendo no genoma viral ou induzindo proteção do hospedeiro por meio de lesões terapêuticas em células humanas. A formação de reservas do HIV envolve a integração do DNA do vírus no genoma celular do hospedeiro. Portanto, em teoria, a exclusão ou desativação do DNA viral poderia resultar na eliminação das reservas latentes, constituindo-se como uma ferramenta potencial para a cura da infecção (MORAIS, 2021).

As nucleases de dedo de zinco (ZFN) e a tecnologia CRISPR/Cas9 são instrumentos versáteis para a desativação de genes, apresentando potencial para transformar significativamente a terapia gênica contra o HIV. Essas abordagens oferecem meios profundos para interromper fatores essenciais à infecção viral e eliminar o genoma do HIV integrado ao hospedeiro, sendo consideradas como um meio para erradicar a latência viral (MORAIS, 2021).

As ZFNs são específicas de uma classe de fatores de transcrição eucarióticos que se ligam ao DNA e atuam em conjunto com fatores específicos de restrição para realizar clivagem em sítios específicos deste DNA. Cada módulo ZFN é projetado de forma única e altamente específica para refletir uma sequência determinada de pares de bases na fita genética da célula. Desta forma, é teoricamente possível projetar cada um pela ZFN para que seja altamente seletivo para o gene alvo, provocando sua ruptura (MORAIS, 2021).

A terapia gênica mais amplamente pesquisada e utilizada para o HIV atualmente é o CRISPR, uma maquinaria originária de bactérias, composta por pequenas porções de DNA bacteriano que inclui repetições de nucleotídeos. Cada repetição está associada a um "espaçador de DNA", correspondente a uma região não codificante inserida no DNA bacteriano após o contato com genomas invasores, como bacteriófagos ou plasmídeos. A transcrição do locus CRISPR resulta em fragmentos de RNA capazes de reconhecer um DNA exógeno específico, participando como guias para direcionar a nucleasse Cas. Essa enzima promove a clivagem e, conseqüentemente, a eliminação do DNA invasor caso entre novamente em contato com uma bactéria. Assim, o CRISPR tem capacidade de editar o genoma, realização precisa e direcionada nas células vivas. Esta terapia apresenta vantagens significativas em relação à ZFN, como seu tamanho menor, facilitando a inserção em construções lentivirais, menor risco de clivagem fora do alvo, custo inferior e maior eficiência comprovada (MORAIS, 2021).

Por meio da tecnologia CRISPR/Cas9, é viável desativar genes como o CCR5 ou CXCR4, co-receptores essenciais na infecção pelo HIV, facilitando a entrada viral nas células CD4⁺ humanas por meio da ligação à proteína do envelope (gp120). A edição do genoma, mediada eficientemente pelo CRISPR/Cas9, resulta na interrupção do gene CXCR4 humano, conferindo resistência ao HIV-1 nas células T CD4⁺ primárias humanas (MORAIS, 2021).

Com o uso desta ferramenta, ocorreu um avanço específico na luta contra o HIV, uma vez que facilitou a eliminação do vírus tanto na fase aguda quanto no estágio de latência. Os genes que codificam a endonuclease Cas9 e os RNAs guias, destinados ao DNA viral, ao serem inseridos em um adenovírus inofensivo ao organismo, mas capazes de infectar diversas células, demonstram a capacidade de reduzir significativamente a carga viral a níveis indetectáveis (MORAIS, 2021).

3.6.5 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea é uma abordagem terapêutica aplicada a diversas doenças que afetam as células sanguíneas. Essa intervenção consiste na substituição da medula óssea doente ou deficiente do paciente por células saudáveis doadas, as quais têm o propósito de repovoar a medula do receptor (PEREIRA, 2023).

O procedimento é cientificamente denominado como transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), fazendo alusão à célula progenitora hematopoiética (CPH) presente

na medula óssea. Essa célula possui uma capacidade notável de se autorrenovar e gerar todas as diferentes células sanguíneas (PEREIRA, 2023).

No Brasil, os transplantes de medula óssea vêm sendo realizados há aproximadamente 40 anos, evidenciando avanços inovadores na identificação de doadores e no uso de medicamentos para auxiliar o paciente transplantado durante uma fase delicada pós-procedimento. O potencial doador é submetido a testes de compatibilidade por meio de amostras de sangue, tanto quanto do receptor. Uma vez confirmada a compatibilidade, ele passa por um procedimento realizado em um centro cirúrgico, sob anestesia. Durante esta intervenção, são realizadas punções nos ossos posteriores da bacia por meio de agulhas, com o objetivo de aspirar as células da medula óssea (PEREIRA, 2023).

Antes de receber o transplante, o paciente passa por um tratamento destinado a destruir sua própria medula. Posteriormente, ele recebe a medula saudável por meio de uma transfusão, como células da nova medula circulam pelo sistema sanguíneo e se instalam na medula óssea. Nesse local, essas células adquirem a habilidade de gerar glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas em quantidade adequada para manter as taxas sanguíneas dentro dos parâmetros normais (PEREIRA, 2023).

A primeira instância documentada de remissão do HIV em um paciente por meio de transplante de medula óssea ocorreu em 2009, quando Timothy Ray Brown, conhecido como o "paciente de Berlim", se tornou a primeira pessoa no mundo a ser considerada curada do vírus. Ele viveu por 12 anos sem o HIV, mas faleceu em 2020 devido ao câncer. Além de Brown, destaca-se o caso do "Paciente de Londres", Adam Castillejo, em 2019, e de uma mulher e um homem, ambos no ano passado, que optaram por permanecer anônimos (BRASIL, 2023).

Os cientistas do Hospital Universitário de Düsseldorf, na Alemanha, relataram o quinto caso já documentado globalmente de um paciente que alcançou a remissão do HIV, sendo considerado curado. Semelhante aos casos anteriores, este feito foi obtido por meio de um transplante de medula óssea para tratar a leucemia de um doador com uma genética resistente ao vírus. O homem, agora conhecido como "paciente de Düsseldorf", tem 53 anos e foi diagnosticado com leucemia mieloide aguda (LMA), um tipo de câncer, em 2011, seis meses após iniciar o tratamento para o HIV. Em 2013, diante do avanço do tumor, ele passou por um transplante de medula óssea, também chamado de transplante de células-tronco, sendo necessário buscar um doador com genética resistente ao vírus (BRASIL, 2023).

Com o propósito de alcançar esse objetivo, os pesquisadores optaram por selecionar um doador que apresentasse uma mutação rara no receptor das células utilizadas pelo HIV para

atacar o sistema imunológico, conhecido como CCR5. Esta mutação específica, já comprovada como conferindo resistência à maioria das cepas do HIV, bloqueia o processo de infecção e inibe a replicação do vírus no organismo. Essa estratégia foi a mesma aplicada nos casos acima de pacientes considerados curados (BRASIL, 2023).

Em 2018, após cinco anos do procedimento, os especialistas decidiram orientar a interrupção do tratamento antiviral contra o HIV, acompanhando de perto o paciente. Após esse período sem administração dos medicamentos, não foram identificadas evidências de ressurgimento do vírus no organismo nem de resposta imunológica (BRASIL, 2023).

Embora esses casos representem avanços positivos na luta contra o HIV, não oferecem um tratamento generalizado para todos os infectados. Isso deve ao fato de que o transplante de medula óssea é um procedimento complexo e arriscado, dependendo da disponibilidade de doadores compatíveis. Portanto, é recomendado apenas para aqueles que realmente irão realizar o procedimento devido a um estágio crítico do câncer (BRASIL, 2023).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste trabalho, exploramos as novas abordagens terapêuticas no manejo da infecção pelo vírus HIV. Nossas investigações revelaram avanços importantes e estratégias promissoras que estão redefinindo a forma como é realizado o tratamento dessa doença.

A importância da pesquisa contínua é essencial para avançar no campo da terapia da infecção. Os estudos clínicos, ensaios de novos medicamentos e a busca por uma cura funcional devem ser incentivados e apoiados. Os avanços terapêuticos não são apenas benéficos para os pacientes, mas também podem ter um impacto significativo na prevenção da transmissão do vírus. A TAR continua sendo o principal tratamento contra a infecção e as HAART demonstraram eficácia na supressão da replicação viral e na preservação da função imunológica. No entanto, a adesão e o gerenciamento a longo prazo da TAR continuam sendo desafios a serem superados.

Por outro lado, as estratégias de redução de danos desempenham um papel crucial no manejo da infecção por HIV. A educação sobre práticas seguras, o acesso à profilaxia pré-exposição (PrEP) e a eliminação do estigma em torno do HIV são componentes essenciais para a prevenção e o controle da epidemia. Além disso, as perspectivas futuras para o tratamento do HIV são promissoras, no qual as terapias de longa duração, medicamentos de ação prolongada e avanços na terapia gênica e imunoterapias ofertam novas esperanças.

Por fim, este estudo demonstra a complexidade do HIV e a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para enfrentar o desafio que ele representa. Ainda, a pesquisa e o desenvolvimento contínuo de novos tratamentos são fundamentais para melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa doença. À medida que avançamos, é imperativo que haja colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde, governos e organizações não governamentais para garantir o acesso universal a tratamentos terapêuticos.

5. REFERÊNCIAS

Atkins, A.; Chung, C. H.; Allen, A. G.; Dampier, W.; Gurrola, T. E.; Sariyer, I. K.; Nonnemacher, M. R.; Wigdahl, B. Off-Target Analysis in Gene Editing and Applications for Clinical Translation of CRISPR/Cas9 in HIV-1 Therapy. In: **Frontiers in Genome Editing**, v. 3. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fgeed.2021.673022>.

Barouch, D. H. Vacinas contra o HIV-1 para Prevenção. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 4, p. 379-391, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1701646.

Barouch, D. H. et al. Eficácia Terapêutica de Anticorpos Monoclonais Específicos de HIV-1 Neutralizantes Potentes em Macacos Rhesus Infectados por SHIV. **Nature**, v. 589, n. 7843, p. 569-573, 2021. DOI: 10.1038/s41586-020-03051-4.

Cachay, P. E. R. Tratamento antirretroviral da infecção pelo HIV. Versão para Profissionais de Saúde. [S.l.: s.n.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doencas-infecciosas/virus-da-imunodeficiencia-humana-hiv/tratamento-antirretroviral-da-infeccao...1/5>. Acesso em: [20 de setembro de 2023].

Chun, T. W.; Fauci, A. S. Latência do HIV: reconciliando as perspectivas reversíveis e irreversíveis. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, n. 11, p. 674-684, 2012. DOI: 10.1038/nri3268.

Ciclo replicativo do HIV-1. [S.l.: s.n.], [s.d.]. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Ciclo-replicativo-do-HIV-1_fig1_268219760. Acesso em: 20 de setembro de 2023.

Deeks, Steven G. et al. "The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease." *Lancet* (London, England), v. 382, n. 9903, p. 1525-1533, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7.

Duan, L. et al. Nanoparticle Delivery of CRISPR/Cas9 for Genome Editing. In: **Frontiers in Genetics**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fgene.2021.673286.

FREITAS, Keilla. Diagnóstico do HIV: como fazê-lo, 2019. Disponível em: <https://www.drakeillafreitas.com.br/como-fazer-o-diagnostico-do-hiv/>. Acesso em: 23 de setembro de 2023.

Furtado, R. N.. Edição genética: riscos e benefícios da modificação do DNA humano. **Revista Bioética**, v. 27, n. 2, p. 223–233, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422019272304>.

Giono, L. (2017). CRISPR /Cas9 y la terapia génica. *Medicina*, 77.

Hoover, K. W. et al. HIV Diagnoses and the HIV Care Continuum Among Women and Girls Aged ≥ 13 Years-39 States and the District of Columbia, 2015-2016. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 81, n. 3, p. 251-256, 2019. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002023. PMID: 30839379.

JOTA, F. A. Os antirretrovirais através da história, da descoberta até os dias atuais. Monografia, 2011.

Mestrado, D.; De, R.; Kuchenbecker, S. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. FACULDADE DE MEDICINA. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA. Multiexperimentados: revisão sistemática de uma década de terapia otimizada. Lucas Pítrez da Silva Mocellin. [S.l.: s.n.], [s.d.].

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico. [S.l.: s.n.], [s.d.]. Disponível em: <coloque o link aqui>. Acesso em: [data de acesso].

Ministério da Saúde, GOB.BR; Instituto Nacional de Câncer. Transplante de medula óssea, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/transplante-de-medula-ossea>. Acesso em: 10 de novembro de 2023.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. (2017). Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV (3ª ed., 2016, 1.000 exemplares). Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de <www.saude.gov.br/bvs>.

Modificação genética CRISPR: a grande revolução genética, 2023. Disponível em: <https://www.iberdrola.com/inovacao/modificacao-genetica-crispr>. Acesso em: 23 de setembro de 2023.

Mahmood, T.; Yang, P. C. Western blot: technique, theory, and troubleshooting. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 4, n. 9, p. 429-434, set. 2012. DOI: 10.4103/1947-2714.100998. PMID: 23050259. PMCID: PMC3456489.

Morais, P. B. de; Paiva, P. M. H.; Nasser, T. F. Terapia Gênica: nova perspectiva no avanço à cura da infecção pelo HIV / Gene therapy: a new perspective in the advance towards a cure for HIV infection. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 60983–60999, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n6-462.

Oliveira, L. C.; Veloso, V. G.; Grinsztejn, B.; Luz, P. M. Novos medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV. **Revista Brasileira de Doenças Infecciosas**, v. 22, n. 6, p. 481-487, 2018.

Organização Mundial de Saúde. Dados do Global Health Observatory (GHO): HIV/AIDS, 2020.

Organização Mundial de Saúde. Dados do Global Health Observatory (GHO): HIV/AIDS, 2023.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Morbidade e mortalidade em declínio entre pacientes com infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana. Investigadores do Estudo Ambulatorial de HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.

Pereira, S. B. O que é transplante de medula, Hospital Israelita Albert Einstein. [acessado em 09 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://vidasaudavel.einstein.br/respostas-sobre-o-transplante-de-medula/>.

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). Dados do UNAIDS 2019. [acessado em 24 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf.

Schnoor, S. K. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA. [n.d.].

Silva, M.; Paula, D. E. UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO. [n.d.].

Terapia antirretroviral. In: CAMILA FERNANDA DA SILVA MELO. [S.l.: s.n.], 2012.

Valente, A.; Reis, A.; Machado, D.; Succi, R.; Chacra, A. HIV lipodystrophy syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 871-881, 2005. DOI: 10.1590/S0004-27302005000600004.

Xiao, Q.; Guo, D.; Chen, S. Application of CRISPR/Cas9-based gene editing in HIV-1/AIDS therapy. In: **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, n. MAR, 2019. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00069.

Zhang, Z.; Hou, W.; Chen, S. Updates on CRISPR-based gene editing in HIV-1/AIDS therapy. In: *Virologica Sinica*, v. 37, n. 1, p. 1–10, 2022. Publisher: **KeAi Communications Co.** DOI: 10.1016/j.virs.2022.01.017.