



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

BÁRBARA ALVES PEDROSA SAADE¹
MICHELL CHARLLES DE SOUZA COSTA²

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 mais 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 *Scielo* e *Pubmed* sendo selecionados artigos publicados entre os anos de 2019 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-CHAVE: AIDS; HIV; Tratamentos.

HUMAN IMMUNODEFICIENCY SYNDROME: NEW THERAPEUTIC APPROACHES TO INFECTION MANAGEMENT

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 2019 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

¹ Acadêmica de Graduação, Curso de Biomedicina, Faculdade Fasipe de Cuiabá – FASIPE, Endereço eletrônico: barbarasaade1@gmail.com.

² Professor Mestre, Curso de Biomedicina, Faculdade Fasipe de Cuiabá – FASIPE. Endereço eletrônico: michellcharlles2021@gmail.com



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: AIDS; HIV; Treatment.

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), que ataca o sistema imunológico tendo como principal alvo as células T CD4 e modifica o material genético da célula para fazer cópias de si mesmo e se propagar pelo organismo. Assim, é essencial explorar continuamente novas abordagens terapêuticas para aprimorar o manejo da infecção (OMS, 2020).

O perfil epidemiológico do HIV no Brasil tem sido objeto de estudo e vigilância constante ao longo das décadas. 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/Poli, 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) (BRASIL, 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. A principal via de transmissão é a relação sexual desprotegida e o compartilhamento de agulhas contaminadas (BRASIL, 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. Bem como 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 (MOCELLIN, 2012).



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. A revisão da literatura proposta neste estudo permitirá a análise crítica das novas abordagens terapêuticas para o manejo da infecção pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Humana, sua eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes, abordar sobre os principais mecanismos para o tratamento do HIV, permitindo a compreensão dos avanços recentes no tratamento da infecção e fornecendo benefícios para a comunidade acadêmica (MOCELLIN, 2012)

O método adotado para busca de artigos científicos completos sobre o tema, publicados entre os anos de 2005 a 2023, foi realizada em redes de dados abertas como Google Scholar, Scielo e Pubmed. A seleção dos artigos foi baseada em critérios de inclusão, que consideraram a qualidade e relevância dos estudos, sendo descritos em português ou inglês e de exclusão, artigos que não estavam de acordo com a temática do estudo. Ao final da pesquisa e seleção, foram encontrados 20 artigos relacionados com o tema, sendo que 15 deles foram integrados à revisão bibliográfica. É fundamental ressaltar que este estudo respeitou todos os aspectos éticos relacionados a pesquisas científicas, conforme a resolução vigente do Conselho Nacional de Saúde.

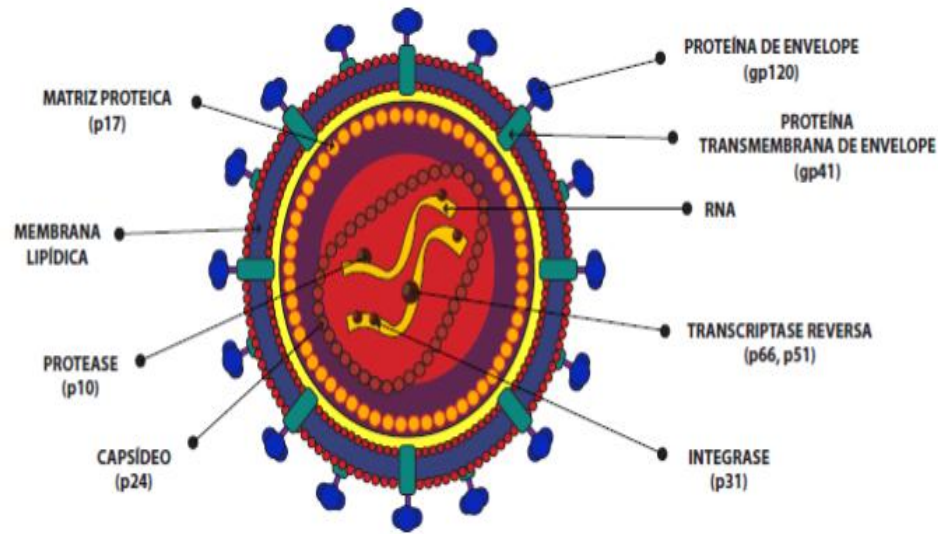
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Vírus da Imunodeficiência Humana

O HIV é uma partícula esférica com um diâmetro variando de 100 a 120nm, pertence à categoria dos Lentivírus, 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

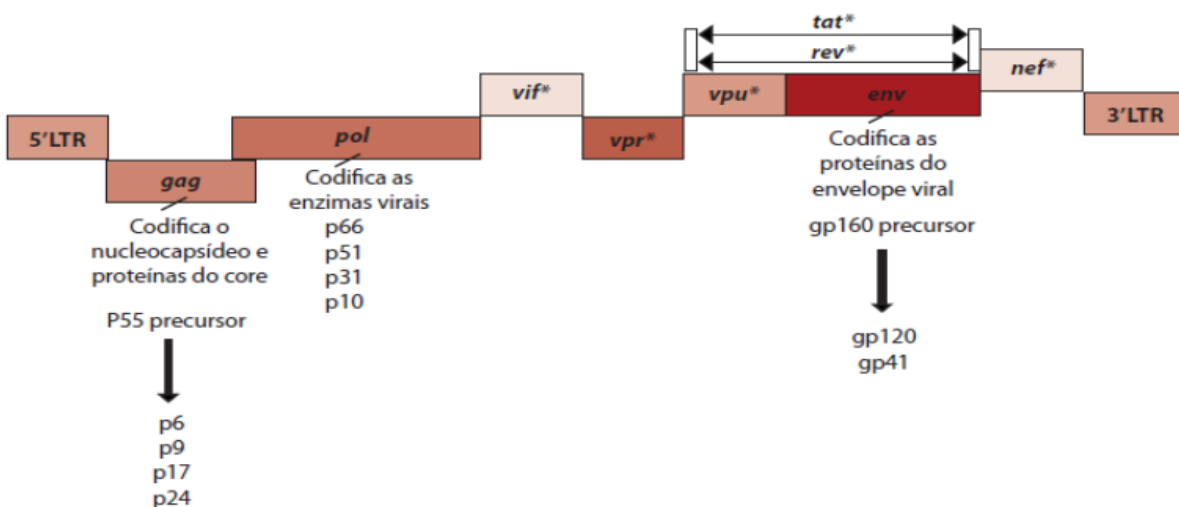


Fonte: BRASIL, (2020)

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: MOCELLIN, (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).

2.2 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 (BRASIL, 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 (BRASIL, 2019).

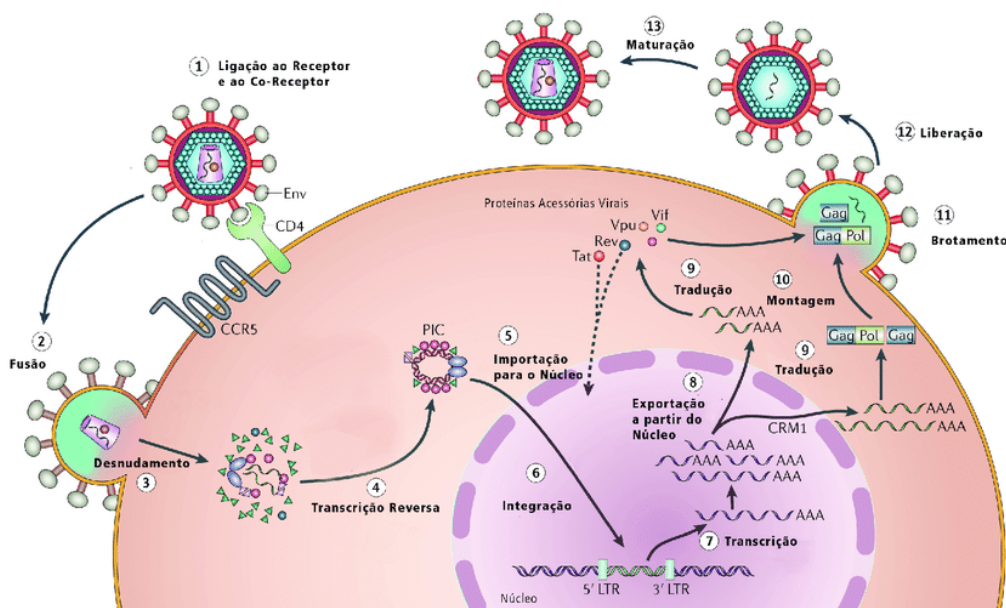
Conforme a pesquisa progredia, ficou claro que a doença estava sendo causada por um vírus que ataca o sistema imunológico. O vírus HIV foi identificado em 1983 por uma equipe de cientistas liderada pelo Dr. Luc Montagnier, do Instituto Pasteur em Paris, e pelo Dr. Robert Gallo, do Instituto Nacional 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. Mais recentemente, a AIDS se tornou uma doença global, afetando pessoas de todos os gêneros, idades e orientações sexuais (BRASIL, 2019).

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 infectando as células T CD4+ 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 correceptores 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: CHEREPANOV, (2012)

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).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial para a detecção do HIV é geralmente dividido em três cenários principais: para efetuar o diagnóstico da infecção no paciente; para triagem sorológica e assegurar o controle de transfusões sanguíneas, produtos derivados do sangue e órgãos destinados a transplantes; para 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 (FREITAS, 2019).

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 poliácridamida 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 identificadas com sucesso com qualquer um dos testes de triagem (3° ou 4° geração), logo após por teste confirmatório (teste molecular ou WB). Esses indivíduos constituem 95% dos casos diagnosticados (MAHMOOD et al; 2012).

2.4 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).



2.5 Terapia Antirretroviral (TARV) e Qualidade de Vida

2.5.1 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 têm 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 favorecia 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).

2.5.2 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 (BRASIL, 2019).

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).

2.6 Novas Abordagens Terapêuticas para HIV

2.6.1 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, tenofovir/afamida, emtricitabina/tenofovir/afamida, entre outros (MOCELLIN, 2012).

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 ZDV	ou 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

*Inibidores de Transcriptase Reversa de Nucleosídeo (INTRs); Inibidores de Transcriptase Reversa Analógicos de Nucleotídeo (nRTI); Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTRs); Inibidores de Protease (PI); Inibidores de Entrada (EI); Inibidores de Pós-Ligação (IPL); Inibidores de Fixação (IF)

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.

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 de Alta Atividade (HAART, na sigla em inglês) 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 sobrevida dos pacientes com HIV (CACHAY, 2023).

2.6.2 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 e 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 (MOCELLIN, 2012).

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) (BRASIL, 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 (BRASIL, 2017).

2.6.3 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).

Os mecanismos monoclonais 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 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).

2.6.4 Terapia gênica

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

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 nuclease 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 e de 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, correceptores 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).

2.6.5 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).



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).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste trabalho, foram exploradas novas abordagens terapêuticas no manejo da infecção pelo vírus HIV. Essas 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 TARV 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



a 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.

REFERÊNCIAS

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aids: Boletim Epidemiológico**, jan./mar. 2019

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/ptbr/profissional/doencas-infecciosas/virus-da-imunodeficiencia-humana-hiv/tratamentoantirretroviral-da-infeccao...1/5>. 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>.

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.

Melo, Camila Fernanda Da Silva. **Terapia antirretroviral.** In.: [S.l.: s.n.], 2012

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico**, 2018. [S.l.: s.n.], [s.d.]. Acesso em: 07 de novembro de 2023.



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/transplantede-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>.

Mocellin, Lucas Pitrez da Silva. 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. [S.l.: s.n.], [s.d.].

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.

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-otransplante-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 PÓSGRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO, 2018. [n.d.].

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.