

# Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

## Capítulo 1

### INFECÇÃO PELO HIV: AVANÇOS, PERSPECTIVAS PARA A CURA FUNCIONAL E ESTRATÉGIAS DE REMISSÃO VIRAL

DÊNISSEON DAVID GOMES DO NASCIMENTO<sup>1</sup>  
LUCAS DE MORAIS FRANCO<sup>1</sup>  
BIANCA FERNANDES CARMINATO<sup>1</sup>  
ADRIANA TELLES RÉGIS<sup>1</sup>  
PALOMA TELLES CARVALHO SANTOS RÉGIS<sup>1</sup>  
JULIA INNOCENTI DINHANE SALUM<sup>2</sup>  
FABIÓLA MACEDO DE SOUSA CUELLAS<sup>3</sup>  
FRANCIELLY SOUZA DE OLIVEIRA<sup>4</sup>  
VICTÓRIA MORAES ISSA<sup>2</sup>  
MARIA FERNANDA VILLARROEL MEDRANO<sup>1</sup>  
YNGRID ISABELLI LESL<sup>1</sup>  
ISABELA YANOTA DE TOLEDO<sup>1</sup>  
LARA FREITAS ANDRADE<sup>5</sup>  
LUCAS NUNES ORDONEZ<sup>6</sup>  
MARIA FERNANDA CORREIA ROMANELLI<sup>7</sup>

1. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
2. Discente – Medicina na Faculdade de Medicina de Jundiaí.
3. Discente – Medicina na Universidade de Mogi das Cruzes.
4. Discente – Medicina na Universidade Federal do Rio De Janeiro.
5. Discente – Medicina na Universidade Santo Amaro.
6. Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.
7. Discente – Medicina na Universidade Federal de Alfenas.

*Palavras-chave*

*HIV; Cura Funcional; Remissão Viral.*

DOI

10.59290/1325201820

EP EDITORA  
PASTEUR

## INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus pertencente ao gênero dos lentivírus, que representa um desafio significativo para a saúde pública mundial, mesmo após aproximadamente cinco décadas desde os primeiros casos notificados no Brasil (TAVARES *et al.*, 2021). Este vírus utiliza as proteínas CCR5 e CXCR4 para invadir as células de defesa, como linfócitos T CD4 e macrófagos, multiplicando-se e suprimindo progressivamente o sistema imunológico, o que resulta em imunodepressão para o portador (MORAIS *et al.*, 2021).

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma condição patológica causada pelo HIV, porém, ser portador de HIV não é a mesma coisa que portar AIDS, visto que a síndrome se manifesta apenas em estágio avançado da infecção, ou seja, o paciente soropositivo pode viver anos sem apresentar sintomas ou desenvolver a doença. É importante destacar que não há uma cura para essa infecção, porém há tratamento para garantir um prolongamento da sobrevivência do portador, reduzindo a transmissão e garantindo a qualidade de vida dele. Este é feito com terapia antirretroviral (TARV), cujo objetivo é controlar a replicação viral e, consequentemente, a carga viral no organismo (SANTOS *et al.*, 2020).

Atualmente, o HIV continua a ser objeto de pesquisa de grande relevância. Assim, avanços têm sido realizados em busca de cura, principalmente em relação à terapia genética com o CRISPR/Cas, uma ferramenta de edição genética derivada do sistema imunológico de bactérias, que permite a eliminação do vírus tanto na fase aguda quanto no estágio de latência, reduzindo a carga viral a níveis indetectáveis e oferecendo novas perspectivas para curas funcionais da infecção (MORAIS *et al.*, 2021). Essa

cura, citada anteriormente, é identificada quando a infecção é considerada controlada após um período sem administração terapêutica antirretroviral, ou seja, quando o próprio sistema imunológico volta a ser capaz de combater a infecção (SANTOS, 2024).

Assim, apesar de existir tratamento eficaz, a ausência de uma cura efetiva ainda representa um desafio para a humanidade. Portanto, estudos sobre o tema são de extrema relevância, especialmente no que diz respeito aos avanços, perspectivas para a cura funcional e estratégias de remissão viral, pois ainda hoje existem milhões de pessoas no mundo infectados por esse vírus (TAVARES *et al.*, 2021).

## METODOLOGIA

O presente trabalho configura-se como uma revisão científica de caráter crítico e exploratório, fundamentada em uma investigação sistemática da literatura em bases de dados internacionais e regionais de ampla relevância acadêmica, incluindo PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico.

A estratégia de busca contemplou a utilização de descritores controlados e termos livres, com destaque para a expressão ("*SIDA*") AND ("*HIV viral remission strategies*"), de modo a identificar estudos recentes e pertinentes ao tema. Foram considerados artigos publicados entre 2020 e 2025, período correspondente aos últimos cinco anos de produção científica sobre o assunto.

O processo de triagem ocorreu em múltiplas etapas, iniciando-se pela leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos potencialmente elegíveis. Ao final desta primeira etapa, foram identificados artigos que atenderam integralmente aos critérios de inclusão,

enquanto alguns foram excluídos por razões como ausência de vínculo direto com a temática central, limitações de acesso ao conteúdo completo ou insuficiência de resultados relevantes para a questão investigada.

Os estudos selecionados englobaram diferentes dimensões da infecção pelo HIV, incluindo aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, avanços terapêuticos, estratégias de remissão viral e perspectivas de cura funcional. Foram incluídas publicações redigidas em língua portuguesa e inglesa, garantindo maior amplitude e diversidade na análise dos achados.

A extração dos dados concentrou-se na metodologia aplicada, nos resultados reportados, na consistência das discussões e nas conclusões dos autores. Posteriormente, realizou-se a síntese crítica do conjunto de informações, com o intuito de mapear padrões recorrentes, identificar lacunas ainda presentes na literatura e destacar contribuições relevantes para a evolução do conhecimento científico acerca do HIV.

A análise empreendida possibilitou compreender de forma mais aprofundada os avanços recentes e as estratégias em desenvolvimento para alcançar a remissão viral e a potencial cura funcional da infecção, bem como refletir sobre os desafios persistentes e as perspectivas de futuro no enfrentamento da doença.

## RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os principais resultados relacionados à infecção pelo HIV, com ênfase nos avanços científicos, perspectivas para a cura funcional e estratégias de remissão viral. A análise foi estruturada de modo a contemplar aspectos fundamentais da doença, desde a fisiopatologia e epidemiologia, até as manifestações clínicas, estadiamento, métodos diagnósticos e o impacto das terapias antirretrovirais de última geração.

Os achados foram organizados em eixos temáticos que refletem a complexidade e a multidimensionalidade da infecção pelo HIV. Inicialmente, são descritos os mecanismos fisiopatológicos e as tendências epidemiológicas atuais, seguidos pela caracterização clínica e laboratorial da doença. Na sequência, discute-se os avanços terapêuticos e as novas abordagens que têm transformado o manejo clínico e ampliado a expectativa e qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV.

Por fim, são apresentados os resultados referentes às evidências atuais sobre cura funcional e remissão viral, bem como as estratégias inovadoras em pesquisa para a erradicação do vírus. Estes dados, aliados à discussão dos desafios e perspectivas futuras no controle e tratamento, fornecem subsídios para a reflexão crítica e para o delineamento de novos caminhos no enfrentamento global da epidemia de HIV.

### Fisiopatologia da infecção pelo HIV

A família *Retroviridae* apresenta a característica singular de transcrever seu genoma de RNA em DNA por meio da transcriptase reversa, antes da integração ao genoma do hospedeiro. No caso do HIV-1 e HIV-2, a infecção inicia-se pela ligação da glicoproteína gp120 do envelope viral ao receptor CD4 de células do sistema imunológico, principalmente linfócitos T auxiliares, macrófagos e células dendríticas. A interação subsequente com os correceptores CCR5 ou CXCR4 determina o tropismo viral e influencia a progressão da doença, sendo que variantes CCR5-trópicas predominam em fases iniciais, enquanto variantes CXCR4-trópicas emergem em estágios avançados (BEKKER *et al.*, 2023).

O capsídeo viral é reconhecido como regulador crítico da entrada nuclear, da cronologia da transcrição reversa e da evasão a sensores

imunes inatos. Assim, estudos recentes mostram que o capsídeo pode atravessar o complexo do poro nuclear intacto ou quase intacto, permitindo que etapas finais da transcrição reversa ocorram dentro do núcleo. Ademais, interações entre proteínas do capsídeo e fatores celulares como CPSF6 e nucleoporinas são determinantes para o sucesso da importação nuclear, tornando o capsídeo alvo atrativo para novas drogas antivirais (MORLING *et al.*, 2025; SCHEMELEV *et al.*, 2024).

A transcrição reversa, realizada pela transcriptase reversa viral com uso de tRNAs celulares como primers, é intrinsecamente propensa a erros. Dessa forma, a fidelidade baixa da enzima, somada à recombinação e à elevada taxa replicativa, gera populações de quasi-espécies altamente diversificadas. Essa plasticidade genética é um dos maiores obstáculos à terapia antirretroviral (TARV), permitindo o surgimento de mutações de resistência. Estudos recentes baseados em sequenciamento de nova geração demonstram que a dinâmica mutacional é ainda mais complexa *in vivo*, sendo influenciada pela disponibilidade de nucleotídeos e pelas pressões seletivas do hospedeiro (SILICIANO & GREENE, 2022).

Nos estágios iniciais da infecção, o HIV apresenta replicação explosiva com alta viremia plasmática. Em seguida, há uma queda significativa desses níveis, mediada principalmente pela resposta citotóxica de linfócitos T CD8+. Contudo, essa resposta não elimina o vírus, e a infecção se estabiliza em um estado de equilíbrio dinâmico. A ativação imune crônica, sustentada pela replicação viral persistente, leva à exaustão linfocitária, à disfunção das células T e à perda progressiva de células CD4+, resultando em imunodeficiência progressiva (BEKKER *et al.*, 2023).

A resposta humoral contra o HIV é ineficaz, em grande parte devido à disfunção das células

T auxiliares foliculares e das células T reguladoras foliculares, que prejudicam a ativação de células B. Além disso, há escassez de linfócitos T CD8+ citotóxicos no interior dos folículos linfóides, reduzindo a eliminação viral nesta região. Proteínas acessórias como Nef e Vpu contribuem para a evasão imune, interferindo na apresentação antigênica e na sinalização de interferons (LORENZ *et al.*, 2020).

A persistência viral decorre da formação de reservatórios em células T de memória, macrófagos e células mielóides teciduais. No sistema nervoso central (SNC), o HIV estabelece infecção precoce em células microgliais e macrófagos perivasculares, podendo manter-se mesmo sob TARV eficaz. Essa latência no SNC promove inflamação crônica, lesão neuronal e distúrbios cognitivos, explicando manifestações neurológicas em pacientes tratados. Estratégias curativas enfrentam dificuldades específicas para atingir esses reservatórios, em razão da barreira hematoencefálica e da compartimentalização imunológica cerebral (KILLINGSWORTH & SPUDICH, 2022).

O conhecimento atualizado da fisiopatologia abriu espaço para novas abordagens terapêuticas. Entre elas, destacam-se os inibidores de capsídeo, que bloqueiam a importação nuclear e alteram a estabilidade estrutural do capsídeo, impedindo etapas críticas da replicação. Outras estratégias incluem o “*shock-and-kill*” (ativar latência para eliminação) e o “*block-and-lock*” (bloquear definitivamente a transcrição viral). Ensaio clínicos e pré-clínicos avaliam essas alternativas, que poderão complementar a TARV convencional no futuro (MORLING *et al.*, 2025).

### **Epidemiologia do HIV**

A infecção pelo HIV permanece como um dos principais desafios de saúde pública mun-

dial, afetando diferentes faixas etárias, desde recém-nascidos até idosos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2024, aproximadamente 40 milhões de pessoas viviam com HIV, e pelo menos 1 milhão de novos casos foram registrados apenas neste ano. Desde o início da epidemia global, estima-se que cerca de 44 milhões de pessoas tenham perdido a vida em decorrência de complicações associadas ao vírus. Ainda segundo a OMS, a região africana continua sendo a mais impactada, concentrando cerca de 50% das novas infecções no cenário mundial.

No Brasil, foram registrados aproximadamente 46 mil novos casos de infecção pelo HIV em 2024, segundo o Boletim Epidemiológico de HIV do Ministério da Saúde. Entre os grupos mais acometidos, destacam-se os homens, que representam 70,7% das infecções. Em seguida, observa-se maior impacto entre pessoas pretas e pardas, que concentram 63,2% dos casos. A faixa etária mais atingida é a de 20 a 29 anos, responsável por 37,1% das novas infecções. De acordo com a UNAIDS, em 2023, cerca de 96% das pessoas vivendo com HIV foram diagnosticadas. Apesar da magnitude dos números, a taxa de mortalidade relacionada à doença tem diminuído progressivamente, resultado do maior acesso à terapia antirretroviral e do fortalecimento das estratégias de diagnóstico precoce no país.

Considerando o cenário global, o tratamento para o HIV mostrou avanços significativos nos últimos anos. Atualmente, cerca de 31,6 milhões de pessoas têm acesso ao tratamento antirretroviral, devido à ampliação de políticas de saúde (UNAIDS, 2024). Contudo, apesar dos muitos avanços em pesquisa de novos tratamentos que buscam maior eficácia terapêutica, a desigualdade do acesso, a limitação do financiamento e as interrupções dos testes clínicos são desafios significativos. Nesse contexto, torna-

se essencial a ampliação da testagem, a retenção em cuidado e o reforço de políticas públicas que assegurem a continuidade e universalidade do tratamento (UNAIDS, 2024).

### **Manifestações clínicas e estadiamento da infecção**

A trajetória clínica do HIV é caracterizada por uma interação contínua entre replicação viral e resposta imune, resultando em manifestações clínicas que variam desde sintomas inespecíficos até infecções oportunistas graves e neoplasias definidoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (OMS, 2021).

Diante desse cenário, compreender a forma como o HIV progride dentro do organismo torna-se essencial. A OMS propõe um sistema de estadiamento clínico em quatro estágios, que organiza a progressão da doença de acordo com a intensidade das manifestações clínicas, desde a fase assintomática até os quadros definidores de AIDS.

A infecção aguda pelo HIV pode ser entendida como um pré-estágio clínico, anterior à classificação formal da OMS. Ela representa o momento inicial da infecção e geralmente se desenvolve dentro de 2 a 4 semanas após a infecção pelo vírus. Durante esse período, algumas pessoas apresentam sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, dor de cabeça e erupção cutânea, enquanto outras permanecem assintomáticas. Nessa fase, o HIV se multiplica rapidamente e se espalha por todo o corpo, atacando e destruindo as células CD4 (linfócitos T CD4) do sistema imunológico, responsáveis por combater infecções. Durante esse estágio, o nível de HIV no sangue é muito alto, o que aumenta significativamente o risco de transmissão do HIV (NIH, 2025).

Após a fase aguda da infecção, os indivíduos progridem para o estágio 1 da classifica-

ção clínica da OMS, caracterizado pela ausência de manifestações clínicas significativas ou apenas linfadenopatia generalizada persistente. Nesse estágio, a resposta imunológica inicial reduz a intensa replicação viral observada no período agudo, estabelecendo um patamar relativamente estável de viremia, denominado set point viral, que se mantém por anos e tem valor prognóstico, uma vez que níveis mais elevados estão associados à progressão mais rápida da doença (GOODREAU *et al.*, 2022).

O estágio 2 corresponde à fase com manifestações clínicas leves, refletindo um início do comprometimento imunológico. Nesta etapa, o paciente pode apresentar sinais clínicos leves, como perda de peso inferior a 10% do habitual, infecções respiratórias de repetição, manifestações cutâneas (dermatite seborreica, erupções pruriginosas) e alterações orais, incluindo úlceras recorrentes e queilite angular (OMS, 2021).

O estágio 3 representa a progressão do comprometimento imunológico, caracterizando-se pelo agravamento das manifestações clínicas observadas no estágio anterior. Nesse ponto, a perda de peso torna-se mais acentuada, ultrapassando 10% do peso corporal, acompanhada frequentemente por diarreia crônica e febre persistente, que podem durar por mais de um mês. As alterações orais também se intensificam, com candidíase recorrente que se mantém por longos períodos e leucoplasia pilosa, ambas são marcadores importantes de imunossupressão avançada. Além disso, doenças infecciosas graves passam a ocorrer com maior frequência, incluindo tuberculose pulmonar e pneumonias bacterianas invasivas, frequentemente de desenvolvimento turbulento. Alterações periodontais necrosantes e distúrbios hematológicos, como anemia e citopenias inexplicadas, reforçam o quadro de deterioração progressiva da

imunidade, indicando um estágio de maior vulnerabilidade clínica e risco iminente de evolução para a fase final da doença (OMS, 2021).

A AIDS é o estágio final e mais grave da infecção pelo HIV, em que o sistema imunológico sofre danos severos e, como resultado, o corpo não consegue combater infecções oportunistas, também chamadas de condições definidoras de AIDS. Entre as condições definidoras de AIDS incluem-se infecções oportunistas graves, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculose extrapulmonar, candidíase invasiva e meningite criptocócica, além de complicações virais, como toxoplasmose cerebral e retinite por citomegalovírus. Também se destacam neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e carcinoma cervical invasivo, bem como infecções bacterianas recorrentes e micoses disseminadas (OMS, 2021). Nessas circunstâncias, ou quando a contagem de linfócitos CD4 cai abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, estabelece-se o diagnóstico de AIDS. Uma vez que o HIV progride para o estágio de AIDS, o indivíduo apresenta elevada carga viral e transmite o HIV a outras pessoas com muita facilidade. Sem tratamento, pessoas com AIDS geralmente sobrevivem cerca de 3 anos (NIH, 2025).

### **Diagnóstico laboratorial do HIV**

As estratégias de testagem para o HIV têm como objetivo melhorar a qualidade e a segurança do diagnóstico, especialmente das infecções recentes, assegurando que os resultados sejam obtidos de forma rápida e confiável. Para isso, combinam-se diferentes gerações de imunoenaios e testes moleculares, podendo o diagnóstico ser realizado por exames laboratoriais ou testes rápidos.

Os exames laboratoriais são mais específicos. A escolha do teste ou fluxograma ideal deve levar em conta a prevalência da infecção na

população testada, a fase da infecção (aguda, recente ou crônica) e as características do indivíduo, garantindo precisão, segurança e rapidez no diagnóstico do HIV.

Os imunoenaios foram desenvolvidos logo após a descoberta do HIV. Ao longo das décadas, foi se aprimorando e, com isso, sucedeu quatro gerações. Os de primeira geração apresentavam formato indireto, detectando apenas anticorpos IgG a partir de antígenos derivados de lisados virais, mas tinham baixa sensibilidade e especificidade, com janela de soroconversão de 35 a 45 dias, tornando-se pouco utilizados na prática laboratorial. A segunda geração manteve o formato indireto, porém passou a empregar antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos focados em epítomos imunodominantes, aumentando sensibilidade e especificidade e reduzindo a janela de soroconversão para 25 a 35 dias. A terceira geração introduziu o formato “sanduíche”, permitindo a detecção simultânea de anticorpos IgM e IgG, o que torna o ensaio mais sensível e específico, com uma janela diagnóstica reduzida para 20 a 30 dias. Finalmente, a quarta geração detecta simultaneamente anticorpos e o antígeno p24, possibilitando a identificação precoce da infecção, com janela diagnóstica em torno de 15 dias, detectando todas as classes de imunoglobulinas e utilizando anticorpos monoclonais para captura do antígeno p24. Tradicionalmente, essas gerações são representadas por testes do tipo ELISA, embora novas metodologias continuem sendo desenvolvidas.

Os testes rápidos, por sua vez, são realizados a partir de uma gota de sangue ou fluido oral, sendo disponibilizados gratuitamente pelo SUS de forma anônima, com resultado em aproximadamente 30 minutos. Eles detectam anticorpos anti-HIV e são considerados exames de triagem, ampliando o acesso ao diagnóstico fo-

ra dos laboratórios. O uso de autotestes e a testagem em populações-chave facilitam a detecção precoce, mas resultados reagentes devem sempre ser confirmados em serviços de saúde.

Os testes complementares convencionais, como *western blot* (WB), *imunoblot* (IB) e *imunoblot* rápido (IBR), possuem menor sensibilidade em relação aos imunoenaios de terceira e quarta gerações, podendo gerar resultados falso-negativos, especialmente em infecções recentes, além de aumentar o custo do diagnóstico. Em contraste, os testes moleculares se mostraram os mais eficazes para confirmação diagnóstica, permitindo a detecção precoce de infecções agudas ou recentes, com melhor custo-efetividade. Entretanto, há indivíduos denominados controladores de elite, que mantêm a carga viral em níveis baixos ou indetectáveis nos testes moleculares. Nessas pessoas, o diagnóstico depende dos testes complementares convencionais. A ocorrência desses indivíduos é rara, estimada em menos de 1% dos casos, mas sua identificação é fundamental para o correto manejo clínico.

### **Terapia antirretroviral: avanços e novas abordagens**

A terapia antirretroviral (TARV) transformou a infecção pelo HIV em uma condição crônica controlável, proporcionando expectativa de vida próxima à da população geral quando há adesão adequada ao tratamento (ALUM *et al.*, 2024). Entretanto, apesar de ter reduzido significativamente a incidência do HIV e melhorado a qualidade de vida das pessoas vivendo com o vírus, desafios como a necessidade de adesão prolongada, o estigma social persistente e o acesso desigual a serviços de saúde continuam a representar obstáculos relevantes (MWANGI *et al.*, 2025). Ademais, a toxicidade cumulativa associada à terapia e a possibilidade

de desenvolvimento de resistência viral reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas que não apenas suprimam a replicação viral, mas também promovam estratégias de cura funcional e remissão sustentada (MWANGI *et al.*, 2025; HSU & ZENG, 2023). Diante desse contexto, a pesquisa contemporânea concentra-se em novas abordagens de tratamento e na busca por uma cura funcional, capaz de oferecer maior qualidade de vida e, simultaneamente, gerar impacto positivo na saúde pública global (ALUM *et al.*, 2024).

Entre as estratégias mais estudadas para alcançar a cura funcional do HIV, destacam-se aquelas que visam manipular o estado de latência viral. A abordagem conhecida como *shock-and-kill* consiste na utilização de agentes reversores de latência para reativar o provírus, permitindo sua eliminação pelo sistema imune ou por antirretrovirais em uso (ALUM *et al.*, 2024). Ensaios clínicos recentes demonstraram que inibidores de histona deacetilase e outros moduladores epigenéticos conseguem aumentar temporariamente a transcrição viral, mas não promovem redução consistente do tamanho dos reservatórios, reforçando a necessidade de combinações com imunoterapias que potencializem a resposta citotóxica. Em contrapartida, a estratégia *block-and-lock* busca manter o vírus em um estado de latência profunda, reduzindo a probabilidade de rebote após a suspensão do tratamento. Embora ainda esteja em fase inicial de investigação, essa abordagem tem atraído interesse por seu potencial de remissão estável, exigindo cautela quanto à segurança a longo prazo (ALUM *et al.*, 2024).

Outra frente promissora é a imunoterapia com anticorpos neutralizantes amplos (bNAbs), capazes de atrasar o rebote viral após a interrupção analítica da TARV. Além da neutralização direta, esses anticorpos podem recrutar mecanismos efetores mediados pela região Fc, como

a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ampliando sua eficácia. Entretanto, a resistência pré-existente do vírus e a grande variabilidade genética entre cepas limitam o uso de anticorpos isolados, o que tem incentivado o desenvolvimento de combinações de bNAbs com maior cobertura e o aprimoramento de plataformas de entrega, incluindo vetores virais e RNA mensageiro, para prolongar sua meia-vida (TEBAS *et al.*, 2025).

As terapias baseadas em edição genômica, particularmente utilizando a tecnologia CRISPR/Cas, também avançaram significativamente. Tais abordagens têm sido exploradas tanto para remover o DNA proviral integrado quanto para modificar células hospedeiras, como no caso da deleção do correceptor CCR5. Ensaios clínicos iniciais, incluindo o uso da plataforma EBT-101, demonstraram segurança preliminar e representaram um passo relevante na translação clínica dessas estratégias, embora ainda existam desafios relacionados à entrega eficiente em todos os reservatórios e aos riscos de efeitos fora do alvo (IGI, 2024; EATG, 2024).

O desenvolvimento de vacinas terapêuticas constitui outra área de grande interesse, visando induzir respostas imunes capazes de controlar a replicação viral independentemente da TARV. Ensaios clínicos recentes indicam que candidatos vacinais baseados em múltiplos epítopos e utilizando plataformas como RNA mensageiro e vetores virais conseguem induzir respostas de células T específicas e, em alguns casos, retardar o rebote viral após interrupção do tratamento. Apesar disso, a eficácia isolada ainda é limitada, e a combinação com outras estratégias, como bNAbs e agentes reversores de latência, parece ser a abordagem mais promissora (BAILÓN *et al.*, 2025). Além disso, terapias celulares, incluindo células T modificadas com receptores quiméricos (CAR-T), mostraram potencial em modelos pré-clínicos para reconhecer e

eliminar células infectadas, mas ainda enfrentam desafios de produção e segurança antes de aplicações em larga escala (SHEPHERD *et al.*, 2025).

Diante desse conjunto de evidências, torna-se evidente que ainda não existe uma única intervenção capaz de alcançar a cura funcional do HIV de forma consistente. As perspectivas mais realistas apontam para estratégias combinatórias, atuando simultaneamente na redução dos reservatórios, na modulação do hospedeiro e no fortalecimento da imunidade antiviral. Ensaios clínicos em andamento, integrando bNAbs, terapias genéticas e vacinas terapêuticas, serão determinantes para avaliar a viabilidade da remissão viral sustentada em populações diversas. A busca por uma cura funcional, portanto, representa não apenas um desafio científico, mas também um compromisso ético e social, considerando as profundas implicações para milhões de pessoas que vivem com o vírus no mundo (ALUM *et al.*, 2024; TEBAS *et al.*, 2025; BAILÓN *et al.*, 2025).

### **Cura funcional e remissão viral: conceitos e evidências atuais**

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) transformou o HIV de uma sentença de morte para uma condição crônica gerenciável. No entanto, a TARV não é curativa, exigindo adesão vitalícia que acarreta desafios como custo, resistência a medicamentos, toxicidade e fadiga do tratamento (LI, 2022). Por isso, a busca por uma cura para o HIV continua sendo uma prioridade, com a comunidade científica focando em dois objetivos principais: a cura esterilizante (ou erradicação viral) e a cura funcional (ou remissão viral).

A cura funcional, por outro lado, busca suprimir o vírus a um nível em que a TARV não seja mais necessária. Nesses casos, o vírus ain-

da estaria presente no corpo, mas em um reservatório viral latente e não replicante. O objetivo é alcançar um controle viral prolongado, onde a carga viral é mantida abaixo dos níveis de detecção e de transmissão sem a necessidade de terapia diária. A Estratégia Global para a Cura da *International AIDS Society* (IAS) inclusive estabeleceu como meta de cura a erradicação do reservatório, de forma segura e escalável, com o indivíduo curado protegido da reinfeção, e definiu um alvo mínimo, onde o vírus é mantido abaixo do nível de transmissão por pelo menos dois anos, sem proteção contra a reinfeção. O documento esclarece as definições de cura e as metas de pesquisa para os próximos anos. Existem dois objetivos principais para uma cura do HIV, que se distinguem por quão completamente eles eliminam o vírus: a remissão e a erradicação (DEEKS *et al.*, 2021).

- Cura funcional (remissão): definida como o controle durável do vírus na ausência de qualquer terapia antirretroviral (TARV) contínua. O objetivo primordial da pesquisa de remissão é atrasar o rebote viral por meses ou anos ou reduzir o ponto de ajuste viral (a carga viral estável) para um nível preferencialmente abaixo de 200 cópias/mL. A remissão busca alcançar um controle viral prolongado, mas não elimina o vírus completamente.

- Cura esterilizante (erradicação): consiste na remoção completa do vírus intacto e competente para rebote do corpo. O documento menciona que a erradicação total do HIV foi alcançada em casos raros de pacientes submetidos a transplante de medula óssea, mas que o vírus defeituoso, que não é infeccioso, ainda pode ser detectado.

A meta é manter a carga viral do HIV em um nível indetectável, preferencialmente abaixo de 200 cópias/mL. O risco de transmissão sexual é considerado quase nulo quando a carga viral está abaixo desse nível, e quase zero com

menos de 1.000 cópias/mL. O objetivo é que o controle durável do vírus se estenda por um período significativo, de pelo menos meses ou anos (BROYLES *et al.*, 2023).

As crianças infectadas perinatalmente que iniciam a TARV muito cedo têm um reservatório viral menor e menos diversificado em comparação com os adultos. Isso torna esses pacientes candidatos ideais para intervenções curativas, como o caso do "bebê do Mississippi", que iniciou o tratamento poucas horas após o nascimento e manteve a supressão viral por 27 meses sem a terapia antes de o vírus rebote. Outro caso notável é o de uma criança sul-africana que permaneceu com carga viral indetectável por 9 anos após a interrupção do tratamento, mostrando que a TARV precoce pode, em alguns casos, levar ao controle viral pós-tratamento (KATUSIIME *et al.*, 2021).

Em adultos, o controle pós-tratamento é um fenômeno mais raro. No entanto, o estudo de coorte ANRS VISCONTI na França e o estudo SPARTAC no Reino Unido, que avaliaram pacientes que iniciaram a TARV durante a infecção primária, mostraram que até 15% dos participantes conseguiram manter o controle viral após a interrupção do tratamento. Essa observação sugere que, embora o tratamento precoce limite o tamanho do reservatório, um período de replicação viral é necessário para o desenvolvimento de uma resposta imune robusta que pode contribuir para o controle viral pós-tratamento.

A remissão viral, contudo, é sustentada pela proliferação de células infectadas que carregam o DNA do HIV, um processo conhecido como expansão clonal. Estudos indicam que de 40 a 80% das células infectadas durante a terapia antirretroviral supressiva estão em clones expandidos. Essas células, mesmo com o tratamento, podem produzir vírus infecciosos, representando uma barreira significativa para a cura (KATUSIIME *et al.*, 2021).

Para avaliar a eficácia de novas terapias curativas, os ensaios clínicos utilizam as interrupções analíticas de tratamento (ATIs), que são pausas temporárias e monitoradas da TARV. Um estudo de revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 213 participantes de 13 estudos com ATIs, mostrou que 87% deles alcançaram a ressupressão viral (carga viral <50 cópias/mL) dentro de 12 semanas após reiniciarem a TARV. Além disso, a reiniciação da TARV com regimes contendo inibidores de integrase foi associada a uma ressupressão viral mais rápida (LEE *et al.*, 2024).

É crucial ressaltar que a interrupção da terapia, mesmo em um contexto clínico e monitorado, levanta preocupações sobre a transmissão do vírus. No entanto, a evidência atual é forte: o risco de transmissão sexual do HIV é quase zero quando a carga viral está abaixo de 1.000 cópias/mL. Esse limiar, amplamente utilizado para as campanhas "Indetectável = Intransmissível", oferece uma mensagem poderosa para reduzir o estigma e promover a adesão ao tratamento, embora a meta final para a saúde individual continue sendo uma carga viral indetectável (NOORMAN *et al.*, 2023; BROYLES *et al.*, 2023; ZACE *et al.*, 2024).

### **Estratégias inovadoras em pesquisa para a erradicação do HIV**

A erradicação do HIV permanece um dos maiores desafios da medicina contemporânea, principalmente devido à persistência de reservatórios virais latentes, principalmente em células T CD4+ de memória, que não são eliminados pela terapia antirretroviral combinada (TARc) convencional. Diversas estratégias inovadoras vêm sendo investigadas para superar esse obstáculo, com destaque para as seguintes abordagens:

- "Shock and kill" (ativar e eliminar): consiste em reativar o HIV latente ("shock") com

agentes farmacológicos, como agonistas de receptores *toll-like*, inibidores de histona deacetilase e outros moduladores epigenéticos, tornando as células infectadas visíveis ao sistema imune ou suscetíveis à eliminação por agentes antivirais ou imunoterapias (“*kill*”). Ensaios clínicos têm avaliado a eficácia dessa estratégia, mas desafios persistem quanto à reativação eficiente e à eliminação completa das células reativadas (MATSUDA & MAEDA, 2024).

- “*Block and lock*” (bloquear e trancar): ao contrário do “*shock and kill*”, essa abordagem visa induzir um estado de latência profunda e irreversível do provírus, impedindo sua reativação mesmo após interrupção da TARc. Compostos que promovem silenciamento epigenético do HIV estão em investigação (KULPA *et al.*, 2025).

- Imunoterapias e vacinas terapêuticas: o uso de anticorpos neutralizantes de ampla ação (bNAbs), vacinas terapêuticas, inibidores de *checkpoint* imunológico e células T CAR (*chimeric antigen receptor*) tem sido explorado para potencializar a resposta imune contra células infectadas e reduzir o reservatório viral. Ensaios em primatas e humanos demonstram que a combinação dessas estratégias pode suprimir o rebote viral após interrupção da TARc (MATSUDA & MAEDA, 2024).

- Edição genética: ferramentas como CRISPR/Cas9 têm sido estudadas para eliminar diretamente o DNA proviral integrado ou modificar genes do hospedeiro, como o CCR5, tornando as células resistentes à infecção pelo HIV. Embora promissoras, essas abordagens ainda enfrentam desafios quanto à entrega eficiente e à segurança em humanos (MATSUDA & MAEDA, 2024).

- Novos inibidores e plataformas de liberação: o desenvolvimento de inibidores de fusão peptídicos inovadores, como os inibidores de N-peptídeo, e sistemas de liberação prolongada

(implantes, nanopartículas) buscam superar limitações de resistência e adesão à TARc, além de potencialmente atingir reservatórios virais (KULPA *et al.*, 2025).

- Aprimoramento da caracterização dos reservatórios: avanços em técnicas de célula única, como sequenciamento e análise multiômica, têm permitido mapear com maior precisão a heterogeneidade, localização e características funcionais dos reservatórios, subsidiando o desenvolvimento de intervenções mais direcionadas (MATSUDA & MAEDA, 2024).

Em síntese, a erradicação do HIV depende de estratégias combinadas que visam tanto a eliminação dos reservatórios quanto a proteção de novas células-alvo, integrando abordagens farmacológicas, imunológicas e genéticas. O progresso recente em modelos animais e ensaios clínicos iniciais sustenta o otimismo, mas a tradução dessas estratégias para uma cura definitiva em humanos ainda requer avanços significativos em eficácia, segurança e viabilidade operacional (KULPA *et al.*, 2025).

### **Desafios e perspectivas futuras no controle e tratamento do HIV**

Os avanços alcançados com a terapia antirretroviral transformaram a infecção pelo HIV em uma condição crônica controlável, mas a erradicação viral permanece um desafio devido à persistência dos reservatórios latentes em células T de memória e em compartimentos anatômicos de difícil acesso. Esses reservatórios permitem a permanência do vírus mesmo sob supressão prolongada, constituindo a principal barreira à cura funcional. Revisões recentes ressaltam que, embora a TARV suprima a viremia plasmática, os reservatórios em tecidos continuam a ser a fonte de rebote viral após a interrupção do tratamento, e que abordagens como “*shock-and-kill*”, “*block-and-lock*”, terapias

gênicas (inclusive com CRISPR/Cas9), imunoterapias, vacinas terapêuticas e transplantes hematopoiéticos são promissoras, embora ainda em estágios preliminares de avaliação (LI, 2024).

Nesse contexto, a observação de indivíduos que apresentam controle natural da replicação viral, os chamados *elite controllers* e *post-treatment controllers*, trouxe novos horizontes para a pesquisa. Enquanto os primeiros exibem mecanismos imunológicos e genéticos que favorecem o controle viral sem tratamento, os demais evidenciam o impacto do início precoce da TARV na redução dos reservatórios e na preservação da imunidade antiviral. Entender as diferenças e semelhanças imunoviológicas entre esses grupos tem inspirado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinatórias que possam reproduzir esse perfil de controle em uma escala mais ampla (DENG, 2025).

Entre as perspectivas futuras mais promissoras estão as abordagens centradas em imunoterapias, edição gênica e vacinas terapêuticas. Anticorpos neutralizantes amplos (bNAbs), terapias celulares como CAR-T e tecnologias de edição genômica têm mostrado resultados promissores em modelos pré-clínicos e ensaios iniciais, ainda que esbarrem em limitações como resistência viral, variabilidade genética das cepas e desafios na entrega eficaz aos reservatórios. Simultaneamente, métodos de reversão ou bloqueio da latência viral continuam em investigação, mas até então não demonstraram eficácia isolada para redução sustentada dos reservatórios (SUGIYAMA *et al.*, 2024).

Dessa forma, o futuro do tratamento do HIV parece residir em estratégias combinatórias e personalizadas, capazes de integrar imunomodulação, terapias gênicas, agentes moduladores da latência e vacinas terapêuticas, tudo ajustado ao perfil clínico, imunogenético e virológico de

cada indivíduo. A viabilidade dessas intervenções dependerá da sinergia entre diferentes abordagens e da criação de protocolos adaptáveis e escaláveis para populações diversas (DENG, 2025).

Por fim, além dos desafios biológicos e tecnológicos, é fundamental abordar as barreiras éticas, logísticas e de equidade que permeiam a busca pela cura funcional do HIV. Intervenções complexas, como transplantes hematopoiéticos, ainda são inviáveis em larga escala devido à sua morbimortalidade e ao custo elevado. Ao mesmo tempo, é essencial garantir que futuras inovações terapêuticas sejam acessíveis nas regiões com maior carga da epidemia. Portanto, o sucesso da cura funcional dependerá não apenas dos avanços biomédicos, mas também de políticas de saúde pública inclusivas e de um compromisso firme com o acesso universal e equitativo às novas terapias (SUGIYAMA *et al.*, 2024).

## CONCLUSÃO

O enfrentamento da infecção pelo HIV evoluiu de forma significativa desde a sua descoberta, transformando um diagnóstico antes associado à alta mortalidade em uma condição crônica controlável graças à terapia antirretroviral combinada (TARV). Esse avanço possibilitou o aumento da sobrevida, a melhoria da qualidade de vida e a redução da transmissibilidade, consolidando-se como marco histórico da medicina moderna. No entanto, a erradicação completa do vírus ainda não é alcançável devido à persistência de reservatórios latentes, que continuam a representar a maior barreira científica.

Nesse cenário, a busca pela cura funcional e pela remissão viral prolongada tem se tornado um dos focos centrais da pesquisa contemporânea. Estratégias como o “*shock and kill*”, que

visa reativar e eliminar células infectadas, e o “*block and lock*”, que busca silenciar permanentemente o vírus, exemplificam as abordagens inovadoras em desenvolvimento. Embora promissoras, essas técnicas ainda carecem de evidências robustas de eficácia e segurança em larga escala, sendo fundamental aprofundar investigações pré-clínicas e clínicas.

Outro campo de destaque é a aplicação de terapias gênicas e imunológicas. A edição de genes com ferramentas como CRISPR-Cas9 e a engenharia de células T com receptores quiméricos (CAR-T) oferecem perspectivas de maior especificidade no combate ao HIV. Paralelamente, anticorpos neutralizantes de ampla ação e vacinas experimentais têm ampliado o arsenal científico disponível, embora os resultados ainda sejam heterogêneos e desafiadores em termos de resposta imune sustentada.

Apesar desses avanços, é imprescindível considerar que a busca pela cura não pode estar dissociada da equidade em saúde. As disparidades de acesso ao diagnóstico precoce, ao tratamento antirretroviral e às terapias experimentais comprometem a efetividade global das estratégias propostas. Dessa forma, políticas públicas de saúde, investimentos em pesquisa e esforços de cooperação internacional são essenciais para garantir que os benefícios alcançados

cheguem às populações mais vulneráveis, frequentemente as mais afetadas pela epidemia.

Além disso, a experiência acumulada com o manejo clínico e social da infecção pelo HIV evidencia que a resposta à epidemia deve ser multidimensional. O enfrentamento do estigma, a ampliação do acesso aos serviços de saúde, a educação em prevenção e a promoção de políticas inclusivas permanecem como pilares fundamentais para reduzir a transmissão e melhorar a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV. Assim, a busca pela cura funcional deve caminhar paralelamente ao fortalecimento das práticas já consolidadas de cuidado e prevenção.

Em síntese, a trajetória da infecção pelo HIV é marcada por avanços notáveis, mas ainda permeada por desafios científicos, clínicos e sociais. A cura funcional e a remissão viral prolongada representam perspectivas reais, porém ainda distantes de uma aplicação universal. O futuro depende da integração entre inovação científica, equidade no acesso e políticas de saúde efetivas, garantindo que cada avanço represente não apenas um marco técnico, mas também uma conquista coletiva na luta contra uma das mais complexas epidemias da humanidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALUM, E. *et al.* Toward a cure: advancing HIV/AIDS treatment modalities: review of strategies toward HIV cure. *Frontiers in Immunology*, v. 103, e38768, 2024. doi: 10.1097/MD.00000000000038768.
- BEKKER, L.G. *et al.* HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, p. 42, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00452-3.
- BROYLES, L.N. *et al.* The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. *Lancet*, v. 402, p. 464, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00877-2.
- DEEKS, S.G. *et al.* Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nature Medicine*, v. 27, p. 2098, 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01590-5.
- DENG, Z. HIV controllers: hope for a functional cure. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1540932, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1540932.
- EUROPEAN AIDS TREATMENT GROUP - EATG. First-in-human trial of CRISPR gene therapy for HIV. European AIDS Treatment Group, 2024. Disponível em: <https://www.eatg.org/hiv-news/first-in-human-trial-of-crispr-gene-therapy-for-hiv/>. Acesso em: 17 ago. 2025.
- GOODREAU, S.M. *et al.* Why does age at HIV infection correlate with set point viral load?: an evolutionary hypothesis. *Epidemics*, v. 41, p. 100629, 2022. doi: 10.1016/j.epidem.2022.100629.
- HSU, J. & ZENG, T. HIV-1 latent reservoirs and strategies for viral eradication. *Journal of Virus Eradication*, v. 9, n. 4, p. 100342, 2023. doi: 10.1016/j.jve.2023.100342.
- INNOVATIVE GENOMICS INSTITUTE - IGI. CRISPR Clinical Trials: a 2024 update. Innovative Genomics Institute, 2024. Disponível em: <https://innovativegenomics.org/news/crispr-clinical-trials-2024/>. Acesso em: 17 ago. 2025.
- KATUSHIME, M.G. *et al.* HIV-1 persistence in children during suppressive ART. *Viruses*, v. 13, 2021. doi: 10.3390/v13061134.
- KILLINGSWORTH, L. & SPUDICH, S. Neuropathogenesis of HIV-1: insights from across the spectrum of acute through long-term treated infection. *Seminars in Immunopathology*, v. 44, p. 709, 2022. doi: 10.1007/s00281-022-00953-5.
- KULPA, D.A. *et al.* Immune-mediated strategies to solving the HIV reservoir problem. *Nature Reviews Immunology*, v. 25, p. 542, 2025. doi: 10.1038/s41577-025-01136-7.
- LEE, M.J. *et al.* The impact of analytical treatment interruptions and trial interventions on time to viral re-suppression in people living with HIV restarting ART in cure-related clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, v. 27, 2024. doi: 10.1002/jia2.26349.
- LI, K. & ZHANG, Q. Eliminating the HIV tissue reservoir: current strategies and challenges. *Infectious Diseases*, v. 56, p. 165, 2024. doi: 10.1080/23744235.2023.2298450.
- LI, X. HIV infection and risk of heart failure: a meta-analysis and systematic review. *Acta Biochimica Polonica*, v. 69, p. 531, 2022. doi: 10.18388/abp.2020\_5718.
- LORENZ, D.R. *et al.* HIV infection of the B-cell follicle: implications for humoral immunity and viral persistence. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 17, p. 31, 2020. doi: 10.1007/s11904-020-00485-0.
- MATSUDA, K. & MAEDA, K. HIV reservoirs and treatment strategies toward curing HIV infection. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 2621, 2024. doi: 10.3390/ijms25052621.
- MORAIS, P.B. *et al.* Terapia gênica: nova perspectiva no avanço à cura da infecção pelo HIV. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 60983, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n6-462.
- MORLING, K.L. *et al.* HIV capsids: orchestrators of innate immune evasion, pathogenesis and pandemicity. *Journal of General Virology*, v. 106, 2025. doi: 10.1099/jgv.0.002057.
- MWANGI, P. *et al.* Challenges in adherence to antiretroviral therapy and strategies for improvement in low-resource settings. *AIDS Research and Therapy*, v. 22, p. 45, 2025. doi: 10.1186/s12981-025-00734-8.
- NOORMAN, M.A.J. *et al.* The importance of social engagement in the development of an HIV cure: a systematic review of stakeholder perspectives. *AIDS and Behavior*, v. 27, p. 3789, 2023. doi: 10.1007/s10461-023-04095-z.
- SANTOS, D.A. Tecnologia CRISPR-Cas9 como potencial cura para a infecção por HIV-1 e seus desafios [relatório de estágio]. Coimbra: Universidade de Coimbra, 2024.

SANTOS, A.C.F. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes internados por HIV no Brasil. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 48, e3243, 2020. doi: 10.25248/reas.e3243.2020.

SCHEMELEV, A.N. *et al.* Involvement of human cellular proteins and structures in realization of the HIV life cycle: a comprehensive review. *Viruses*, v. 16, p. 1682, 2024. doi: 10.3390/v16111682.

SHEPHERD, R.A. Innovators in host-directed approaches for HIV cure. *Drug Discovery Today*, v. 30, p. 823, 2025. doi: 10.1016/j.antiviral.2025.106216.

SILICIANO, R.F. & GREENE, W.C. HIV latency. *Annual Review of Immunology*, v. 40, p. 345, 2022. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-013920.

SUGIYAMA, F.H. *et al.* Utilizing immunotherapy towards achieving a functional cure in which the immune system effectively controls HIV-1 in the absence of ART. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 19, p. 254, 2024. doi: 10.1097/COH.0000000000000856.

TAVARES, M.P.M. *et al.* Perfil epidemiológico da AIDS e infecção por HIV no Brasil: revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 786, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n1-068.

TEBAS, P. *et al.* Future of broadly neutralizing antibodies in HIV treatment. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 20, p. 101, 2025. doi: 10.1007/s11904-025-00744-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2021.

ZACE, D. *et al.* Managing low-level HIV viraemia in antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*, v. 100, p. 460, 2024. doi: 10.1136/sextrans-2024-056198.