

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 10

HIV E AIDS: MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E PATOGÊNESE

ANELISE PILAR FERREIRA¹
CLARISSA MARTINS LEAL SCHREKKER¹
JULIA CERIOLI PAGANIN¹
KALEB MORAIS INÁCIO DOS SANTOS¹
KATLYN RACHO SCHMIDT¹
JOÃO VITOR BENVEGNUM EFEL¹
MURILO MARTINI²
CEZAR VINÍCIUS WURDIG RICHE²

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
2. Docente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave:
HIV; AIDS; Patogênese.

DOI

10.59290/2221891027

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) representa um dos modelos mais estudados de infecção persistente em humanos, caracterizando-se por um curso de doença que varia desde infecção assintomática até imunodeficiência grave, conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Sua patogênese envolve uma complexa interação entre o vírus, células do sistema imune e fatores do hospedeiro, dinâmica que culmina na depleção progressiva de linfócitos CD4⁺ T e no comprometimento funcional do sistema imunológico.

Os mecanismos imunológicos do HIV englobam tanto as respostas que tentam controlar a infecção, como a imunidade inata e adaptativa, quanto os processos que contribuem para o dano imunológico e a progressão da doença. Dentre estes, destacam-se infecção direta de células suscetíveis, ativação e morte celular (tanto das células infectadas quanto de células não infectadas por efeito indireto), evasão imunológica viral, disfunção imunológica (incluindo deterioração de respostas B e T) e inflamação crônica. Além disso, a barreira mucosal comprometida, a translocação microbiana e o papel das citocinas pró-inflamatórias têm sido reconhecidos como fatores decisivos na progressão do HIV para AIDS.

Este capítulo aborda, em primeiro lugar, os alvos celulares do HIV, incluindo CD4⁺ T, macrófagos e células dendríticas, bem como os receptores e corretores que mediam a entrada viral. Em seguida, explora os mecanismos de depleção de células CD4⁺ (diretos e indiretos), a disfunção imunológica associada e o papel da ativação imune persistente e inflamação na patogênese. Finalmente, serão discutidos os determinantes clínicos e moleculares que influenciam a variabilidade de progressão da doença.

O objetivo do estudo é analisar a interação do HIV com o sistema imunológico humano, levando à destruição dos linfócitos T CD4⁺ e ao desenvolvimento da AIDS, ressaltando os principais mecanismos imunológicos e a importância do diagnóstico precoce para o manejo adequado da doença.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é analisar e sintetizar os mecanismos imunológicos e patogênicos do HIV e da AIDS. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados *Google Scholar*, *Web of Science*, Ministério da Saúde (Governo Federal do Brasil), EBSCO e Periódicos da CAPES, sendo selecionada pela sua relevância para a temática. Os comandos booleanos utilizados foram “Patogenia” AND “HIV” OR “AIDS” e seus equivalentes em inglês. Desta busca, foram encontrados 22.820 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 522 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e posteriormente selecionados 30 artigos para redação deste trabalho. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, etiologia, fatores imunológicos e infecciosos, patogenia, quadro clínico, exames diagnósticos e tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

Em 2024, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estimou que 40,8 milhões de pessoas viviam com HIV em 2024, maior número já registrado desde o início da epidemia em 1980. Paralelamente, 1,3 milhão de pessoas que adquiriram HIV foram registradas em âmbito global, representando 40% de redução anual de novos casos desde 2010 (UNAIDS, 2024). No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação de 2024 (SINAN), foram notificados 46.495 casos de HIV no país em 2023, com uma média anual de 36 mil novos casos nos últimos seis anos. Ademais, a mortalidade por AIDS caiu 54% no mundo desde 2010 e 32,9% no Brasil na última década (UNAIDS, 2024).

A distribuição epidemiológica do HIV é desigual e heterogênea entre populações (SILVA *et al.*, 2017). Inicialmente, o principal grupo de risco incluía homens que faziam sexo com homens, pessoas que exerciam o trabalho sexual, pessoas que usavam drogas injetáveis, pessoas trans e de gênero diverso e pessoas privadas de liberdade (OPAS, 2025). Contudo, no transcorrer das décadas, nota-se uma alteração progressiva no padrão de incidência, passando a abranger diferentes segmentos sociais. Sendo assim, em 2020, o sexo feminino representou metade das novas infecções globalmente e 63% na África Subsaariana (OPAS, 2025). No Brasil, a razão de casos entre homens e mulheres passou de 14:10 em 2007 para 27:10 em 2023, indicando maior crescimento da epidemia entre homens (BRASIL, 2024).

No que tange a grupos etários, no Brasil, a maior concentração é entre 25 a 39 anos. Observou-se, porém, crescimento de casos na faixa etária de 60 anos, com aumento de 33,9% em relação a 2015. Ademais, entre mulheres com

50 anos ou mais, o percentual elevou-se cerca de 10% na última década (BRASIL, 2024).

Analisando a distribuição racial, até 2015, a maior proporção de casos no Brasil foi entre a população branca. Contudo, nos anos subsequentes, observou-se um aumento significativo nas notificações em indivíduos negros (pretos e, em maior medida, pardos). Assim, em 2023, a população negra representou 63,2% dos casos.

No Brasil, em 2023, a transmissão sexual foi predominante em todas as regiões, correspondendo a 78,3%, entre homens e a 84,3% entre mulheres. Entre os homens, destacou-se a exposição de homens que fazem sexo com homens, enquanto no sexo feminino, a principal exposição foi a prática heterossexual (BRASIL, 2024). Por fim, a transmissão associada ao uso de drogas injetáveis manteve-se baixa, representando cerca de 2,0% em 2023.

ETIOLOGIA

A etiologia da infecção pelo HIV deve ser compreendida como uma construção que possui múltiplas escalas e fatores, que descreve os fatores necessários e suficientes para que o patógeno emergja, estabeleça-se e consiga iniciar a infecção em um hospedeiro humano. Nesta seção, priorizamos a análise dos fundamentos biológicos e das condições que tornam o vírus competente e o indivíduo suscetível, que engloba os determinantes virais, os mecanismos biológicos de infecção e replicação, as respostas imunitárias do hospedeiro e os determinantes sociais, comportamentais e estruturais que modulam a exposição e a vulnerabilidade (OPAS, 2025). Mais do que a simples identificação do agente etiológico, a etiologia do HIV envolve a análise das interações entre propriedades intrínsecas do vírus, tropismo celular, plasticidade genética e capacidade de geração de quasipes-

cies, mecanismo de transcriptase reversa e integração no genoma do hospedeiro, mecanismos moleculares e celulares de entrada e disseminação (CDC, 2014) e fatores do hospedeiro e do contexto social que modulam o risco de aquisição e de transmissão.

Origem e evolução biológica do HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) integra a família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae, e pertence ao gênero Lentivirus, cujos patógenos caracterizam-se por infecções crônicas de progressão lenta e por elevada plasticidade genética (BUTTÒ *et al.*, 2010). Duas espécies principais infectam humanos: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o responsável pela vasta maioria dos casos globais e apresenta maior transmissibilidade e potencial patogênico (OMS, 2021). É filogeneticamente organizado em quatro grupos (M, N, O e P) sendo o Grupo M (Major) o mais disseminado mundialmente e subdividido em diversos subtipos (A a K e formas recombinantes circulantes) (OMS, 2021). O HIV-2, em contraste, permanece mais restrito à África Ocidental e exibe menor eficiência de transmissão e evolução mais lenta (UNAIDS, 2025).

Ambas as espécies surgiram a partir de eventos independentes de transmissão zoonótica envolvendo vírus da imunodeficiência simia (SIV) circulantes em primatas não humanos na África (UNAIDS, 2025). Evidências filogenéticas robustas indicam que o HIV-1 originou-se do SIVcpz, encontrado em chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes*, enquanto o HIV-2 deriva do SIVsmm, isolado de mangabeys fuliginosos (*Cercocebus atys*), que habitam regiões como Senegal, Guiné e países adjacentes (WHO, 2021). Esses eventos zoonóticos provavelmente ocorreram múltiplas vezes, favorecidos por condições ecológicas e comportamentais específicas.

A interação entre humanos e animais, especialmente no contexto da caça, manipulação de carcaças ou consumo de carne de animais silvestres, é considerada o contexto mais plausível para a exposição inicial ao SIV e subsequente adaptação viral ao hospedeiro humano (UNAIDS, 2025). A capacidade de certos SIVs de superar barreiras interespecíficas, estabelecer infecção produtiva e adquirir mutações permissivas constitui um elemento etiológico central, visto que demonstra que o HIV evolui por meio de um processo contínuo e dinâmico, no qual recombinação, mutação e seleção atuam de forma integrada para permitir a transição de um vírus símio para um patógeno humano altamente adaptado (OPAS, 2025).

Mecanismos biológicos de entrada e disseminação

O estabelecimento da infecção depende de mecanismos moleculares e celulares precisos que determinam a capacidade do vírus de atravessar barreiras epiteliais, alcançar células permissivas e estabelecer um foco inicial de replicação (BARTON *et al.*, 2023). A porta de entrada do HIV é frequentemente a mucosa (anal, vaginal ou oral), onde o vírus encontra as células-alvo. A infecção inicial é facilitada por microlesões na mucosa, decorrentes de atividade sexual, inflamação preexistente ou infecções sexualmente transmissíveis, que expõe o tecido linfóide submucoso, aumentando substancialmente a vulnerabilidade (BRASIL, 2018).

Após o contato com a mucosa, o HIV utiliza mecanismos de tropismo viral, onde utiliza a glicoproteína de envelope (gp120) para interagir com o receptor primário CD4, assim induz uma mudança conformacional que expõe domínios que interagem com um dos correceptores, primariamente CCR5 (cepas R5) ou CXCR4 (cepas X4) e desencadeia a fusão mediada pela gp41, permitindo a entrada do capsídeo viral no

citoplasma da célula hospedeira (GUARNER, 2017). A presença de inflamação ou infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) prévias aumenta a concentração de células-alvo (linfócitos T CD4⁺ ativados e células dendríticas) na mucosa, elevando drasticamente o risco de infecção (SMITH *et al.*, 2024). A carga viral do indivíduo-fonte é um determinante etiológico crucial; a transmissão é significativamente mais provável durante a fase aguda da infecção, quando a replicação viral é intensa e a carga viral atinge picos elevados (FIEBIG *et al.*, 2003).

Um aspecto determinante da etiologia viral é o papel das células dendríticas, que capturam partículas virais via receptores como DC-SIGN e podem transportar o vírus intacto para os linfonodos regionais, promovendo a disseminação trans-infecciosa para linfócitos T CD4⁺. Esse processo ocorre mesmo na ausência de infecção produtiva dessas células, caracterizando uma etapa crítica de amplificação local da carga viral (BARTON *et al.*, 2023).

Embora distintos contextos de exposição possam variar quanto ao risco relativo, os três principais mecanismos de transmissão são a transmissão sexual, a transmissão sanguínea (parenteral) e a transmissão vertical (materno-infantil) (CDC, 2014; OMS, 2021). A via sexual permanece como o modo de transmissão predominante no Brasil e no mundo, sendo responsável por 78,3% dos casos em homens e 84,3% em mulheres em 2024, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2024). A transmissão sanguínea sofreu declínio significativo, devido a medidas de políticas públicas eficazes, como a prevenção e triagem rigorosa de sangue e hemoderivados em todo sistema de saúde. Entretanto, ainda representa uma via de infecção relevante, principalmente pelo compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis; nesse contexto, a ausência de barreiras mucosas e o contato direto

com sangue contendo altas concentrações de partículas virais criam a porta ideal para o agente infeccioso (CDC, 2014).

A transmissão vertical, da mãe para o filho durante a gestação, parto ou amamentação, é também uma preocupação de saúde pública, sendo o rastreamento pré-natal e o tratamento adequado da gestante infectada medidas cruciais para a sua prevenção (OMS, 2021). Adicionalmente, acidentes ocupacionais com exposição a material biológico, como perfurocortantes em ambientes de saúde, também representam um risco, exigindo protocolos de biossegurança e profilaxia pós-exposição bem definidos (CDC, 2014).

Determinantes do hospedeiro: variabilidade individual e resposta imune

A suscetibilidade individual ao HIV não é uniforme e pode ser modulada por uma complexa interação entre fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro, explicando porque em algumas pessoas o vírus desenvolve rapidamente, enquanto outras permanecem como "controladores de elite" por décadas. O exemplo mais estudado é o polimorfismo CCR5-Δ32, uma deleção de 32 pares de bases do gene que codifica o correceptor de quimiocina CCR5. Indivíduos homozigotos para essa mutação são praticamente resistentes à infecção por cepas R5 do HIV-1, enquanto heterozigotos apresentam progressão mais lenta da doença (GONZALO-GIL *et al.*, 2017).

Além do CCR5-Δ32, outros fatores genéticos relacionados a moléculas do sistema imune, incluindo as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA). O HLA-B5701 e HLA-B27 estão associados a uma lenta progressão, enquanto HLA-B*35 está ligado a uma progressão rápida. Polimorfismos em genes de

citocinas e quimiocinas também alteram a resposta inflamatória e a migração celular, modulando o microambiente viral (SILVA, 2022).

Determinantes sociocomportamentais, estruturais e de gênero

A aquisição do HIV é um processo multifatorial, cuja compreensão exige a análise da vulnerabilidade à infecção, que ultrapassa a simples exposição individual ao vírus (OPAS, 2025). A etiologia da epidemia de HIV/AIDS não se resume apenas a riscos comportamentais isolados, como sexo desprotegido ou compartilhamento de material injetável. Esses comportamentos são, frequentemente, manifestações de vulnerabilidades que limitam significativamente a capacidade dos indivíduos de acessar e adotar práticas preventivas de forma consistente (UNAIDS, 2025).⁷

Populações de maior prevalência incluem homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas trans, trabalhadores do sexo e usuários de drogas injetáveis. Isso reflete barreiras sistêmicas, incluindo estigma, discriminação e acesso precário a serviços de prevenção, como a profilaxia pré e pós-exposição, e de tratamento (ARANTES *et al.*, 2023; CROXFORD *et al.*, 2022).

A vulnerabilidade estrutural configura-se como um determinante poderoso. A intersecção entre pobreza, baixa escolaridade e acesso limitado a serviços de saúde cria um ambiente propício à propagação do HIV (UNAIDS, 2025). Indivíduos em situação de vulnerabilidade socioeconômica têm menor acesso à informação e a ferramentas de prevenção, além de possuírem menor poder de negociação em relações sexuais, aumentando sua exposição a riscos (OPAS, 2025).

A epidemiologia do HIV no Brasil revela o efeito do racismo estrutural. A crescente e no-

tável proporção de novos casos entre a população negra (pretos e pardos), em comparação com a população branca, não é um fenômeno biológico, mas o resultado direto da distribuição desigual de recursos, oportunidades e qualidade de vida. A intersecção do estigma racial com o estigma do HIV cria um ciclo vicioso de exclusão que impede a busca por ajuda, a adesão ao tratamento e a revelação do status sorológico, comprometendo as estratégias de prevenção secundária (SILVA *et al.*, 2017).

O gênero constitui outro fator estrutural de relevância crítica na etiologia da infecção pelo HIV. As normas sociais de gênero e as relações de poder assimétricas, particularmente em uniões heterossexuais, limitam severamente a autonomia das mulheres para negociar o uso de preservativos (UNAIDS, 2025). A violência de gênero, em suas múltiplas formas (física, psicológica e sexual), reduz drasticamente a capacidade da mulher de tomar decisões autônomas sobre sua saúde sexual e reprodutiva, elevando, consequentemente, sua vulnerabilidade à infecção (UNAIDS, 2025).

Em muitos casos, a infecção em mulheres é adquirida em relacionamentos estáveis e monogâmicos, nos quais a confiança no parceiro ou a coerção implícita/explicita torna o uso do preservativo inviável ou perigoso. Fatores biológicos, como a maior área de exposição da mucosa vaginal e a maior concentração de células-alvo (linfócitos T CD4⁺) no trato genital feminino, interagem com esses fatores sociais. Essa sinergia entre vulnerabilidade biológica e estrutural explica a dinâmica da epidemia, na qual mulheres e meninas representam globalmente cerca da metade das novas infecções (OMS, 2021).

FATORES IMUNOLÓGICOS E INFECIOSOS

A infecção pelo vírus da imunodeficiência

humana (HIV) desencadeia um conjunto integrado e progressivo de alterações imunológicas e infecciosas que sustentam sua patogênese e determinam, em grande medida, a evolução clínica para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Trata-se de um processo multifatorial, no qual mecanismos virais, imunológicos e microbiológicos interagem de modo contínuo, resultando em inflamação persistente, disfunção imune cumulativa e manutenção de reservatórios virais. A compreensão detalhada desses fatores é essencial para elucidar a fisiopatologia da doença, bem como para orientar estratégias terapêuticas e imunomoduladoras avançadas.

Nas fases iniciais da infecção, ocorre intensa replicação viral acompanhada de uma destruição rápida e profunda dos linfócitos T CD4⁺ no tecido linfoide associado ao intestino (GALT), região responsável por grande parte da imunidade da mucosa. A perda de populações especializadas de linfócitos, como Th17 e Th22, acarreta prejuízo significativo da integridade epitelial, comprometendo a função de barreira intestinal (ZHOU *et al.*, 2021). Esse dano mucosal tem repercussões sistêmicas relevantes: ao facilitar a translocação de componentes microbianos para a circulação periférica, promove uma ativação imune sustentada que persiste mesmo após a instituição da terapia antirretroviral (TARV).

A translocação microbiana, caracterizada pela migração de lipopolissacarídeos, fragmentos de parede bacteriana e outros padrões moleculares associados a patógenos, constitui um dos principais determinantes da inflamação crônica na infecção pelo HIV. Esses produtos ativam células do sistema imune inato, estimulando a liberação de mediadores pró-inflamatórios que ampliam a ativação de linfócitos T e alteram o microambiente imunológico sistêmico. Evidências recentes apontam que a magnitude

da translocação microbiana se relaciona diretamente a desfechos clínicos adversos, incluindo maior risco cardiovascular, declínio neurocognitivo e progressão imunológica desfavorável (BARTON *et al.*, 2023).

Associada a esses eventos, observa-se marcante disbiose intestinal. A infecção altera a composição e a funcionalidade do microbioma, reduzindo a abundância de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, essenciais para a homeostase epitelial, e aumentando espécies pró-inflamatórias capazes de intensificar a ativação imune. Tais alterações têm sido documentadas tanto em indivíduos sem tratamento quanto naqueles com supressão viral sustentada, sugerindo um processo parcialmente independente da replicação viral plasmática (GÁSPAR *et al.*, 2024). A disbiose, somada ao dano epitelial e à replicação viral residual no intestino, contribui para a manutenção de reservatórios virais, cuja erradicação permanece um dos maiores desafios para estratégias de cura.

Do ponto de vista imunológico, a infecção pelo HIV caracteriza-se por ativação crônica e sistêmica, fenômeno persistente mesmo diante de viremia indetectável sob TARV. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IFN- α , e marcadores de ativação e exaustão, como PD-1 e TIGIT, são frequentemente observados (SMITH *et al.*, 2024). Essa ativação contínua compromete a função efetora de linfócitos T, promove apoptose acelerada e reduz a capacidade de resposta imunológica, contribuindo para o aparecimento de comorbidades não definidoras de AIDS. A exaustão imunológica resultante configura-se como um dos principais entraves à recuperação plena do sistema imune, mesmo após anos de supressão viral.

Outro aspecto crítico são as coinfeções, especialmente tuberculose, citomegalovírus e he-

patites virais, que amplificam o estado inflamatório por meio da ativação de inflamassomas, em particular NLRP3 e AIM2. A ativação desses complexos multiproteicos resulta na liberação de IL-1 β e IL-18, citocinas centrais na intensificação da resposta inflamatória e na deterioração progressiva da função imune (FERREIRA *et al.*, 2024). Além de agravar a inflamação sistêmica, coinfeções podem aumentar a ativação metabólica celular, expandir reservatórios virais e prejudicar a reconstituição imunológica, mesmo em indivíduos com adesão adequada à TARV.

A interação entre esses fatores contribui para o fenômeno dos chamados “não respondedores imunológicos”, grupo composto por indivíduos que, apesar de apresentarem supressão virológica sustentada, não alcançam níveis adequados de recuperação de linfócitos T CD4⁺. Estima-se que 15% a 30% dos pacientes sob TARV se enquadrem nessa condição, a qual decorre de fatores como dano irreversível ao GALT, inflamação persistente, perfil microbiológico desfavorável e predisposições genéticas que modulam a resposta imune (SILVA, 2022). Esses indivíduos apresentam risco aumentado de eventos adversos e progressão clínica independente da carga viral plasmática.

Assim, os fatores imunológicos e infecciosos que caracterizam a infecção pelo HIV compõem um circuito patogênico autossustentado: a destruição precoce das células CD4⁺ no intestino gera disfunção da barreira epitelial; esta promove translocação microbiana e disbiose; ambas intensificam a ativação imune crônica, que contribui para a exaustão imunológica e a manutenção de reservatórios virais; estes, por sua vez, perpetuam o estado inflamatório e agravam a vulnerabilidade a coinfeções. Tal conjunto de processos evidencia a complexidade da patogênese do HIV e reforça a necessi-

dade de abordagens terapêuticas que ultrapassem o controle virológico, incorporando estratégias voltadas à modulação imune, restauração da integridade intestinal e manejo da inflamação sistêmica.

PATOGENIA

O percurso patogênico da infecção pelo HIV, caracteristicamente crônica, passa por três etapas principais e sequenciais: fase inicial ou primária, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática (SIDA).

Fase inicial ou primária (infecção aguda)

A infecção começa com a adesão do vírus à superfície da célula-alvo. Para que o HIV infecte uma célula, esta deve possuir os receptores CD4 e um dos correceptores de quimiocinas, geralmente CCR5 ou CXCR4, na sua membrana. A glicoproteína viral gp120 liga-se ao receptor CD4, o que induz alterações conformacionais que facilitam a ligação ao correceptor, permitindo a entrada viral. A fusão do envelope viral com a membrana celular, mediada pela glicoproteína gp41, resulta na criação de um poro que conecta o interior do vírus ao citoplasma (FERREIRA *et al.*, 2010).

Após a entrada, o genoma viral de RNA é retrotranscrito em DNA pró-viral de fita dupla pela transcriptase reversa (TR) viral. O DNA pró-viral é então transportado para o núcleo e integrado no genoma do hospedeiro pela integrase (IN).

Geralmente, após a transmissão pela via sexual, o HIV replica-se localmente na mucosa vaginal ou retal. Inicialmente, na fase prodrômica, o RNA viral não é detectável no plasma, mas a situação muda cerca de 10 a 12 dias após a infecção com o início da viremia. O vírus e/ou as células infectadas migram para os nódulos linfáticos, onde se concentram os linfócitos T

CD4+ ativados, que são um dos principais alvos de infecção. Isso permite a replicação e disseminação do vírus para outros tecidos linfáticos, com particular predileção pelo GALT (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2014).

A infecção primária, ou síndrome viral aguda, é o período entre a infecção inicial e o desenvolvimento da resposta imunológica, durando de duas a três semanas. Nesta fase, ocorre intensa replicação viral, atingindo valores altos de viremia e diminuição acentuada dos linfócitos T CD4+. A fase aguda é acompanhada por uma depleção maciça dos linfócitos CD4+ de memória, especialmente no GALT. O pico da viremia ocorre por volta dos 21-28 dias de infecção, concomitantemente com o pico da diminuição do número de células T CD4+.

Fase assintomática ou de latência clínica

Após a primoinfecção, segue-se uma fase assintomática, na qual há recuperação clínica e redução da replicação viral em consequência do desenvolvimento da resposta imune. A resposta celular, especialmente a atividade dos linfócitos T CD8+ citotóxicos, é crucial no início do controle da replicação viral. O aparecimento dos anticorpos ocorre tipicamente de 3 a 5 semanas após a infecção. A viremia diminui significativamente, atingindo um valor basal chamado "viral setpoint", que é um forte preditor da velocidade de progressão para SIDA. Apesar do aumento do número de linfócitos T CD4+ circulantes, os níveis que existiam antes da infecção não são atingidos. O número de células T CD4+ no GALT permanece severamente reduzido. A perda de células T CD4+ de memória no GALT é, na maior parte, irreversível, resultando na falha das defesas do hospedeiro e eventual progressão para SIDA. A duração média da latência clínica pode variar de 8 a 12 anos no caso de infecção por HIV-1 (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2014).

Apesar de ser clinicamente assintomática, a fase crônica da infecção não é uma latência virológica nem imunológica. O HIV continua a replicar-se nos vários compartimentos do organismo, induzindo um estado de inflamação sistêmica crônica. Essa inflamação e ativação imune persistente causam uma perda lenta e progressiva de linfócitos T CD4+. A elevada frequência mutacional do genoma viral e a persistência do vírus nos compartimentos linfáticos como reservatórios contribuem para a incapacidade do sistema imunitário em erradicar a infecção.

O dano causado pelo HIV à mucosa intestinal durante a infecção aguda leva à perda da integridade epitelial e à translocação microbiana, que é uma causa de ativação imune sistêmica crônica. Os produtos microbianos translocados estimulam células imunes inatas, sustentando o estado inflamatório. Essa ativação contínua do sistema imunitário, que deveria ser vantajosa, acaba por levar à exaustão imunitária (DEEKS *et al.*, 2013).

Progressão para a SIDA (fase sintomática)

A progressão da doença envolve a destruição do tecido linfático em decorrência da replicação viral contínua e da ativação crônica das células do sistema imunitário. Na fase sintomática, ocorre intensa replicação viral e diminuição progressiva da resposta imunológica. A exaustão total do sistema imunitário ocorre quando os linfócitos T CD4+ caem para valores inferiores a 200 células por microlitro, levando à imunodeficiência acentuada (ALEXANDRE *et al.*, 2023).

Com o agravamento progressivo da imunodeficiência, o organismo perde a capacidade de produzir uma resposta imune eficaz, possibilitando o aparecimento de infecções oportunistas e/ou neoplasias. A AIDS é definida por essa

baixa contagem de T CD4+ ou pela presença de uma doença definidora de AIDS. Os principais alvos atingidos pelo vírus incluem o aparelho respiratório, o sistema nervoso, o aparelho digestivo, o sistema hemolinfopoiético, a pele e as mucosas. Os efeitos patogênicos do HIV são persistentes, levando ao desenvolvimento de infecções oportunistas de gravidade crescente e potencialmente letal. A patogênese da SIDA é impulsionada pela depleção de células T CD4+ e pela ativação imune sistêmica crônica, que é comparada aos processos de envelhecimento (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2014).

QUADRO CLÍNICO

Nas últimas décadas houve enorme progresso no diagnóstico, no manejo e na terapia antirretroviral (TARV), mas persistem desafios clínicos importantes, especialmente nos casos de apresentação tardia ou doença avançada. Na infecção aguda, que ocorre logo após a exposição ao HIV, quando o vírus se replica rapidamente, mas anticorpos específicos ainda não estão presentes, os sintomas são inespecíficos. A fase latente se manifesta após a infecção aguda, e nela há persistência de replicação viral e queda gradual da contagem de CD4, mas o paciente pode permanecer assintomático ou com sintomas leves por anos. De acordo com a OMS, a doença avançada pelo HIV é definida pela contagem de CD4 <200 células/mm³ ou estágio clínico III ou IV da OMS. Crianças menores de 5 anos são consideradas como tendo HIV avançado independentemente da contagem de CD4, dada sua alta vulnerabilidade. Já o Ministério da Saúde do Brasil utiliza valor de CD4 <350 para definição dos casos de AIDS em adultos. A apresentação tardia ocorre quando os pacientes procuram assistência médica já com marcadores

imunológicos ou clínicos que indicam comprometimento significativo (CROXFORD *et al.* 2022).

Após a fase aguda, caso o paciente não receba tratamento, ocorre queda contínua de CD4 e aumento da vulnerabilidade a infecções oportunistas e condições associadas. Pessoas com apresentação tardia têm razão CD4/CD8 mais baixa. A contagem de CD4 é um dos principais marcadores prognósticos: quanto menor, maior risco de doença grave, mortalidade e complicações. A OMS ainda recomenda testagem de CD4 para identificar HIV avançado, embora o início da TARV deva ser universal, independente dos valores de CD4 (TANG *et al.*, 2023).

Manifestações clínicas do HIV/AIDS

Variam conforme o estágio da doença e o grau de imunossupressão. A evolução natural pode ser dividida em três grandes fases: infecção aguda, fase crônica e doença avançada (AIDS).

Fase aguda

Nos primeiros dias a semanas após a infecção, muitos indivíduos desenvolvem sintomas semelhantes aos de uma síndrome gripal: febre, dor de garganta, linfadenopatia (gânglios aumentados), erupções cutâneas (*rash*), mal-estar, mialgias e fadiga. Entretanto, como esses sintomas são inespecíficos, muitos pacientes não percebem sua gravidade ou os atribuem a uma virose comum (OMS, 2023). Pode também haver o aparecimento de lesões orais, como aftas, manchas ou feridas bucais. Raramente, condições de maior gravidade como neurites imunes e meningites podem ocorrer.

Fase crônica

Após a fase aguda, o paciente entra em uma fase crônica, clinicamente latente, que pode du-

rar anos. Apesar de muitos permanecerem assintomáticos, ocorre uma imunossupressão progressiva e silenciosa. Quando presentes, os sintomas mais comuns incluem perda de peso gradual, febre de origem indefinida, sudorese noturna, fadiga persistente, diarreia crônica e tosse prolongada. Manifestações dermatológicas também são frequentes, como prurido, erupções cutâneas, alterações de pele, onicomicoses e candidíase oral (OMS, 2023).

Doença avançada (AIDS)

Quando o sistema imunológico se encontra gravemente comprometido (CD4 abaixo de 200 células/mm³), surgem manifestações clínicas características da AIDS. As infecções oportunistas são predominantes, como tuberculose, meningite criptocócica, pneumocistose (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia), infecções fúngicas invasivas, infecção por citomegalovírus e infecções bacterianas recorrentes (OPAS, 2023).

Podem ocorrer os cânceres definidores de AIDS, como sarcoma de Kaposi, linfomas e carcinoma invasivo do colo do útero, além de distúrbios gastrointestinais persistentes (diarreia grave, vômitos e má absorção), perda de peso significativa (emagrecimento e caquexia) e aumento de risco cardiovascular (OMS, 2023).

Prevalência recente da apresentação tardia (doença avançada)

Estudos recentes indicam que a apresentação tardia ainda é um desafio global. Um levantamento realizado em Wuhan, em 2023, revelou que cerca de 68% dos indivíduos recém-diagnosticados apresentavam CD4 abaixo de 350 células/ μ l ou evento definidor de AIDS, e 35% já tinham doença avançada (TANG *et al.*, 2023). No Brasil, estudos recentes também indicam uma elevada proporção de diagnósticos

tardios. Muitos pacientes já se apresentam com contagens de CD4 inferiores a 200 no momento do diagnóstico, o que acarreta maior risco de complicações e morte (ARANTES *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A análise dos fundamentos imunológicos e da patogênese do HIV evidencia que a infecção configura um processo sistêmico, multifatorial e autorregulado. Desde os eventos iniciais de transmissão até a instalação da imunodeficiência avançada, o vírus explora vulnerabilidades biológicas e contextuais do hospedeiro, sustentando sua persistência por meio de replicação contínua, formação de reservatórios celulares e manutenção de um estado de ativação imune crônica. A destruição precoce de linfócitos no tecido linfoide associado ao intestino, a ruptura da barreira mucosa e a translocação microbiana compõem o eixo central que impulsiona a progressão da doença.

A imunodepressão induzida pelo HIV não se restringe à perda quantitativa de células imunes, mas envolve ampla desorganização das respostas inata e adaptativa, caracterizada por exaustão linfocitária, disfunção mieloide e alterações persistentes no microbioma. Coinfecções, fatores genéticos e variáveis ambientais intensificam esse processo, contribuindo para a heterogeneidade clínica observada e para fenótipos de evolução complexa, como o dos indivíduos com recuperação imunológica inadequada, mesmo sob supressão viral.

Embora a terapia antirretroviral represente intervenção fundamental e tenha transformado o curso clínico da infecção, sua eficácia não se estende plenamente à reversão das alterações imunológicas estabelecidas. Persistem inflamação residual, disfunção mucosal e reservatórios virais estáveis, o que destaca a necessidade de

abordagens complementares voltadas à modulação imunometabólica, restauração tecidual e mitigação da ativação crônica.

Ademais, a compreensão abrangente da infecção exige integrar dimensões biomédicas e determinantes sociais, uma vez que desigualdades estruturais modulam risco, acesso ao diagnóstico e continuidade terapêutica. Dessa forma, estratégias de saúde pública focadas em diagnóstico precoce, início oportuno da terapia e redução de iniquidades são essenciais para modificar o curso da doença em nível populacional.

Conclui-se, portanto, que o desafio contemporâneo no manejo da infecção pelo HIV transcende a simples supressão viral, demandando intervenções que considerem o complexo ecossistema imunológico e social que sustenta a enfermidade. O avanço científico contínuo e o compromisso com a equidade em saúde permanecem determinantes para o desenvolvimento de estratégias capazes de aperfeiçoar o manejo clínico e reduzir de forma sustentada o impacto imunológico e epidemiológico da infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDRE, J.A. *et al.* Infecções oportunistas decorrentes de diagnóstico tardio de HIV: relato de caso. *Research, Society and Development*, v. 12, e11112541465, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i5.41465.
- ARANTES, L.M. *et al.* Factors associated with late diagnosis of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in a university hospital in Brazil: challenges to achieving the 2030 target. *Viruses*, v. 15, p. 2097, 2023. doi: 10.3390/v15102097.
- BARTON, K. *et al.* HIV-1–host interaction in gut-associated lymphoid tissue (GALT): effects on local immunity and systemic inflammation. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 123456, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: HIV e Aids 2024. Brasília, dez. 2024.
- BUTTÒ, S. *et al.* Laboratory diagnostics for HIV infection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, v. 46, p. 24, 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Atlanta, 27 jun. 2014.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Ways HIV can be transmitted. Atlanta, 25 nov. 2024.
- CROXFORD, S. *et al.* Late diagnosis of HIV: an updated consensus definition. *HIV Medicine*, v. 23, p. 1202, 2022. doi: 10.1111/hiv.13425.
- DEEKS, S.G. *et al.* Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*, v. 39, 2013. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.001.
- FERREIRA, L.M. *et al.* Ativação dos inflamassomas NLRP3 e AIM2 na coinfeção TB-HIV: implicações imunológicas. *Anais do II Geneticon*, 2024.
- FERREIRA, R.C.S. *et al.* HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. *Química Nova*, v. 33, 2010. doi: 10.1590/S0100-40422010000800023.
- FIEBIG, E.W. *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, v. 17, p. 1871, 2003. doi: 10.1097/00002030-200309050-00005.
- GÁSPÁR, Z. *et al.* Gut microbiome alteration in HIV/AIDS and the role of antiretroviral therapy: a scoping review. *Microorganisms*, v. 12, p. 2221, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12112221.
- GONZALO-GIL, E. *et al.* Mechanisms of virologic control and clinical characteristics of HIV+ elite/viremic controllers. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 90, p. 245, 2017.
- GUARNER, J. Human immunodeficiency virus: diagnostic approach. *Seminars in Diagnostic Pathology*, v. 34, p. 318, 2017. di: 10.1053/j.semmp.2017.04.008.
- LORETO, S. *et al.* A infecção por HIV: importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Genebra: OMS, 2021.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Diretrizes unificadas sobre informação estratégica centrada nas pessoas relativa à infecção pelo HIV: fortalecimento dos dados sistemáticos para melhorar o impacto. Washington: OPAS, 2025.
- OWEN, S.M. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. *Current Opinion in HIV & AIDS*, v. 7, p. 125, 2012. doi: 10.1097/COH.0b013e3283506613.
- PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS - UNAIDS. AIDS, crise e o poder de transformar: relatório global da AIDS 2025. Genebra: UNAIDS, 2025.
- ROSENBERG, N.E. *et al.* How can we better identify early HIV infections? *Current Opinion in HIV & AIDS*, v. 10, p. 61, 2015. doi: 10.1097/COH.0000000000000121.
- SILVA, C.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV em um centro de referência no sul do Brasil: características de dez anos. *Journal of Epidemiology and Infection Control*, v. 7, 2017. doi: 10.17058/reci.v7i4.9150.
- SILVA, W.H.V.C. Fatores imunológicos e genéticos envolvidos na reconstituição de linfócitos T CD4⁺ em pacientes HIV-positivo em terapia antirretroviral [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2022.

SMITH, A.L. *et al.* Deciphering HIV-associated inflammation: mechanisms and clinical implications. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 19, p. 301, 2024.

TANG, L. *et al.* Late HIV/AIDS diagnosis among people living with HIV in Wuhan in 2023. *Frontiers in Microbiology*, v. 21, 2023. doi: 10.3389/fmicb.2025.1594847.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Supporting re-engagement in HIV treatment services: policy brief. Geneva: WHO, 2024.

ZHOU, J. *et al.* Irreversible depletion of intestinal CD4⁺ T cells is associated with T cell activation during chronic HIV infection. *JCI Insight*, v. 6, e146162, 2021.