



Redação para Avaliação em Fisiopatologia das doenças infecciosas

Denise da Silva Oliveira, N° USP: 5388131

Isabela Victória Santana Melhado, N° USP: 11024709

Lucas Henrique R. da Silva, N° USP: 10694592

Luiz Fernando A. T. Pedrão, N° USP: 10787334

Vírus da imunodeficiência humana e AIDS

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que ataca o sistema imunológico. Desde sua descoberta em 1938 acomete milhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerada uma pandemia (1).

Cientistas identificaram um tipo de chimpanzé na África ocidental como a fonte de infecção por HIV em humanos. Acredita-se que a versão do vírus da imunodeficiência – chamado vírus da imunodeficiência simia (SIV) – dos chimpanzés provavelmente foi transmitida aos seres humanos e se transformou em HIV quando os seres humanos caçavam esses chimpanzés e se alimentavam de sua carne, o que levou ao contato com o sangue infectado. Estudos mostram que essa transmissão de macacos para humanos pode ter acontecido ainda no século XIX. Durante décadas, o vírus se espalhou lentamente pela África e mais tarde por outras partes do mundo. Nós sabemos que o vírus existe nos Estados Unidos desde a metade dos anos 70. (UNIAIDS 2021). O HIV-1 foi isolado pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, recebendo os nomes de LAV (Lymphadenopathy Associated Virus ou Vírus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III) respectivamente nos dois países. Em 1986, foi isolado outro vírus, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2. Nesse mesmo ano, um comitê internacional recomendou o termo HIV (Human Immunodeficiency Virus ou Vírus da Imunodeficiência Humana) para identifica-lo. (2). Em 1980 houve a primeira notificação da doença no Brasil, tendo ocorrido na cidade de São Paulo. (3).

O HIV é um retrovírus da subfamília dos *Lentiviridae*. Dentre as características que esses vírus compartilham podemos citar: período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas da doença, infecção das células do sangue e do sistema nervoso e supressão do sistema imune (4) Os vírions do gênero *Lentivirus* medem entre 80 e 100 nm de diâmetro, possuem envelope lipoproteico ligeiramente esférico, capsídeo cilíndrico e genoma formado por duas fitas simples de RNA linear.(5)

Durante a infecção o HIV causa a depleção seletiva de linfócitos CD4+, entretanto, este vírus também infecta monócitos, macrófagos, células de Langerhans, entre outras (6). Com a etapa de adsorção se dá o início da infecção pelo HIV. Esta é mediada pela interação entre o domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e receptores celulares específicos, sendo o CD4 o principal receptor. Porém, para a entrada na célula apenas a interação gp120-CD4 não é suficiente. Assim, após a ligação da gp120 ao receptor celular CD4, ocorrem alterações conformacionais que facilitam a ligação ao correceptor e subsequente entrada viral (7). Este evento é decorrente da fusão do envelope viral com a membrana celular, um processo facilitado pela glicoproteína gp41 (8). A seguir o vírion libera o conteúdo do capsídeo no citoplasma (etapa de desnudamento) (7).

Já no citoplasma o RNA viral sofre a transcrição reversa e o DNA pró-viral se associa a proteínas celulares e virais formando um grande complexo proteico que é transportado para o núcleo (9). Na sequência a dupla fita de DNA linear é inserida no cromossomo do hospedeiro. Depois da integração, ocorrem as primeiras transcrições do DNA pró-viral pela RNA polimerase II celular, produzindo RNAs virais que são transportados para o citoplasma, sendo então traduzidos em proteínas virais (9). As proteínas do envelope migram e se inserem na membrana plasmática e se inicia a montagem do vírion. Mais tarde, este complexo brota através da membrana plasmática levando à formação das partículas virais maduras e infecciosas (10).

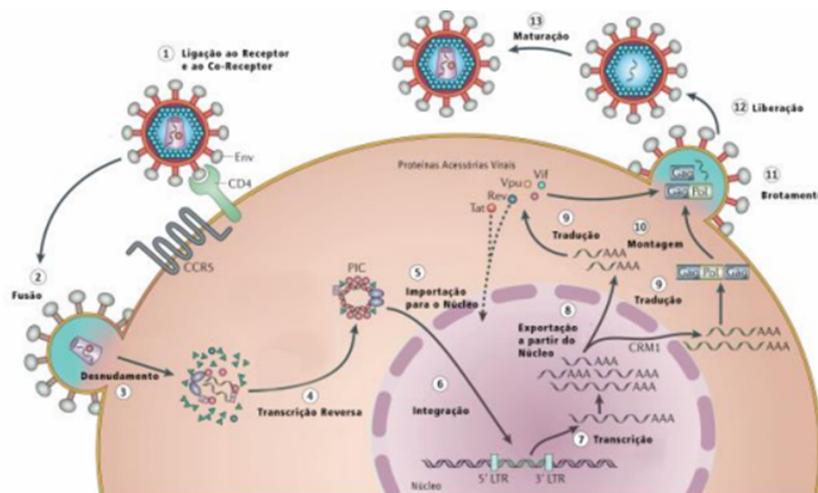


Figura 1: Ciclo reprodutivo do HIV.

O material genético do HIV-1 na forma de provírus contém em sua porção 5' uma repetição terminal longa (LTR) que serve de promotor para a transcrição gênica. Como todo lentivírus, o vírus HIV codifica transcritos subgenômicos para síntese de três principais fases de leitura aberta (ORFs), chamados *gag*, *pol* e *env*. O elemento *gag* codifica para as proteínas do capsídeo (p24), do *core* externo da membrana (p17), nucleocapsídeo (p7) e uma pequena proteína estabilizadora de material genético. À jusante, há o fragmento *pol*, que codifica para a transcriptase reversa, protease, RNaseH e integrase (note que o HIV não codifica uma polimerase própria, sendo sua replicação dependente da polimerase do hospedeiro). O fragmento *env*, à jusante, codifica para as proteínas do envelope gp120 e gp140. Além deste, em sendo um retrovírus complexo, o HIV possui outros genes indispensáveis para o início da replicação viral, como Tat e Rev, além de genes associados à replicação viral, brotamento e patogênese, nominalmente *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu*. Em suma, são classicamente 9 genes responsáveis pela síntese de 16 proteínas (89) no HIV-1.

Epidemiologia

O vírus HIV é transmitido por meio de relações sexuais (vaginal, anal ou oral) desprotegidas (sem camisinha) com pessoa soropositiva, ou seja, que já tem o vírus HIV, pelo compartilhamento de objetos perfuro cortantes contaminados, como agulhas, alicates, etc., de mãe soropositiva, sem tratamento, para o filho durante a gestação, parto ou amamentação.

Atualmente a UNAIDS estima que mais de 37 milhões de pessoas são portadores do HIV no mundo. A incidência anual atualizada em 2019 foi de 1,5 milhão e incluiu principalmente indivíduos acima de 15 anos. Em termos de mortalidade global, 690 mil pessoas foram atingidas. A comparação dos dados atualizados com os anos anteriores está disposta na Figura 2 e, apesar de revelar um nível positivo de controle dos casos anuais associado ao aumento global da prevalência, ainda refletem a relevância atual da AIDS como uma doença infecciosa expoente em saúde pública. Destrinchando o perfil geográfico de incidência, como pode ser visualizado na Figura 3, nota-se que a maior parte dos novos casos de HIV localiza-se no continente africano e em outros países em subdesenvolvimento ou emergentes, onde os métodos de controle de transmissão ainda são falhos.

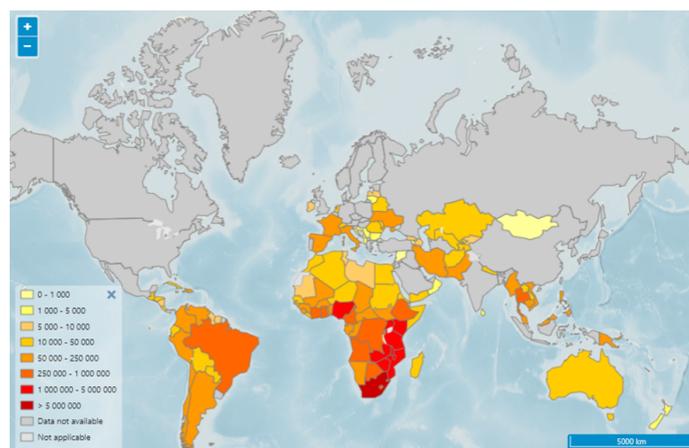


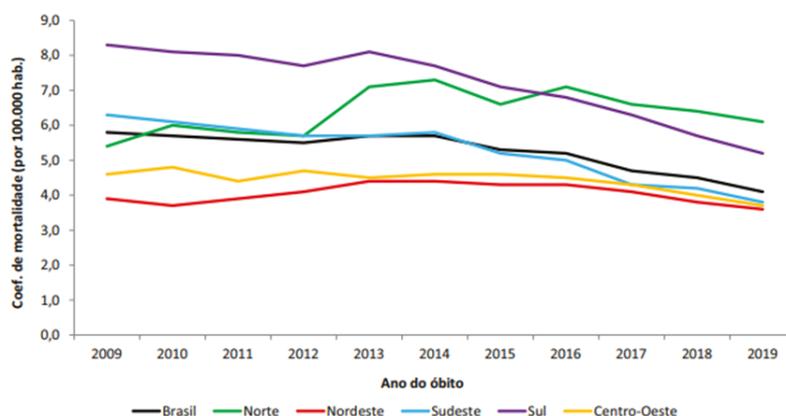
Figura 2 : Pessoas vivendo com HIV em 2019¹.

¹ Fonte: http://covid.hivci.org/dashboard/covid_map.html

	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pessoas que vivem com HIV	24,2 milhões [19,5 milhões–29 milhões]	27,4 milhões [22,1 milhões–32,9 milhões]	30,4 milhões [24,4 milhões–36,4 milhões]	34,2 milhões [27,5 milhões–41 milhões]	35 milhões [28,1 milhões–41,9 milhões]	35,7 milhões [28,7 milhões–42,7 milhões]	36,4 milhões [29,2 milhões–43,5 milhões]	37 milhões [29,7 milhões–44,3 milhões]	37,6 milhões [30,2 milhões–45 milhões]
Novas infecções por HIV (total)	2,8 milhões [1,9 milhão–3,8 milhões]	2,4 milhões [1,7 milhão–3,3 milhões]	2,1 milhões [1,5 milhão–2,9 milhões]	1,8 milhão [1,3 milhões–2,5 milhões]	1,8 milhão [1,3 milhões–2,4 milhões]	1,7 milhão [1,2 milhões–2,3 milhões]	1,6 milhão [1,1 milhões–2,2 milhões]	1,6 milhão [1,1 milhões–2,2 milhões]	1,5 milhão [1,1 milhões–2,1 milhões]
Novas infecções por HIV (15+ anos)	2,3 milhão [1,6 milhão–3,1 milhões]	1,9 milhão [1,4 milhão–2,7 milhões]	1,8 milhão [1,3 milhão–2,5 milhões]	1,6 milhão [1,1 milhão–2,3 milhões]	1,6 milhão [1,1 milhão–2,2 milhões]	1,5 milhão [1,1 milhão–2,1 milhões]	1,5 milhão [1 milhão–2 milhões]	1,4 milhão [0,99 milhão–1,9 milhões]	1,3 milhão [0,94 milhão–1,8 milhões]
Novas infecções por HIV (até 14 anos)	510 mil [330 mil–790 mil]	470 mil [310 mil–730 mil]	320 mil [210 mil–500 mil]	190 mil [130 mil–300 mil]	190 mil [120 mil–290 mil]	180 mil [120 mil–280 mil]	170 mil [110 mil–260 mil]	160 mil [100 mil–250 mil]	160 mil [100 mil–240 mil]
Mortes relacionadas à AIDS	1,4 milhão [990 mil–2,1 milhões]	1,8 milhão [1,2 milhão–2,6 milhões]	1,2 milhão [840 mil–1,8 milhão]	870 mil [600 mil–1,3 milhão]	830 mil [570 mil–1,2 milhão]	790 mil [540 mil–1,2 milhão]	750 mil [520 mil–1,1 milhão]	710 mil [490 mil–1,1 milhão]	690 mil [480 mil–1 milhão]
Pessoas com acesso à terapia antirretroviral*	560 mil [560 mil–560 mil]	2 milhões [2 milhões–2 milhões]	7,8 milhões [6,9 milhões–7,9 milhões]	17,1 milhões [14,6 milhões–17,3 milhões]	19,3 milhões [16,6 milhões–19,5 milhões]	21,5 milhões [19,6 milhões–21,7 milhões]	23,2 milhões [21,9 milhões–23,4 milhões]	25,4 milhões [24,5 milhões–25,7 milhões]	27,4 milhões [26,5 milhões–27,7 milhões]

Figura 3: Dados mundiais sobre o HIV.²

Em relação ao cenário nacional, de 1980 a junho de 2020, foram identificados 1.011.617 casos de AIDS no Brasil. O país tem registrado, anualmente, uma média de 39 mil novos casos de AIDS nos últimos cinco anos. O número anual de casos de AIDS vem diminuindo desde 2013, quando se observaram 43.368 casos; em 2019, a taxa anual de casos registrados foi de 37.308, que se concentraram principalmente nas regiões sul e sudeste (11, Figura 4). Apesar da relativa estabilidade da pandemia de HIV e da leve queda do coeficiente de mortalidade do país nos últimos dez anos (Figura 4), há variação entre as diferentes regiões.



Fonte: SIM (atualizado em 31/12/2019).
Nota: (*) Óbitos registrados no SIM até 31/12/2019.

Figura 4: Boletim epidemiológico do Ministério da Saúde referente a taxa de detecção do HIV-1 nas diferentes regiões do país.³

² Fonte: Estimativas epidemiológicas preliminares do UNAIDS 2021

³ Adaptado de Boletim Epidemiológico HIV/Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde.

Estudos sobre fatores de predisposição sugerem que o consumo excessivo de álcool e o uso de estimulantes são pontos-chave em diferentes caminhos para o comportamento sexual de alto risco e podem levar a diferentes percepções do risco de HIV (13). Em termos de grupo de risco, as principais populações afetadas em território nacional são homens que fazem sexo com outros homens (HSH), profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, prisioneiros e pessoas transgênero (28).

Fisiopatologia

Em relação à história natural da doença, ela varia muito de indivíduo para indivíduo, sendo que, com o advento de terapias antirretrovirais e coquetéis pós-exposição, houve uma grande mudança na percepção sobre a história natural, considerando que há a possibilidade de eliminação do vírus antes do estabelecimento da infecção (14). A transmissão do vírus é dada por diversos meios, sendo que, de acordo com o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, em 2019, o principal meio de transmissão foi o contato sexual entre homens, seguido do contato heterossexual e do uso de injeções infectadas com o vírus (15). Além do contato sexual desprotegido e do uso de injeções contaminadas, há também o risco de transmissão congênita e pelo leite materno, motivo pelo qual os cuidados pré-natais de mães portadoras do vírus é ainda mais delicado (16).

Com relação à entrada do vírus no hospedeiro, a maior parte do conhecimento atual sobre como é o estabelecimento da doença aguda foi adquirida com o estudo da SIV em símios, e estes revelaram que, com dois dias da entrada do vírus, há uma infecção de linfócitos T CD4+ com produção de novas partículas virais, que se transportam para linfonodos proximais e, em seguida, linfonodos distais, sendo capaz de produzir uma infecção concreta em 2 semanas do contato com o vírus (17). Ao entrar no organismo do indivíduo, o HIV é capaz de reconhecer receptores CCR5 e CXCR4, responsáveis pela quimiotaxia de linfócitos e outras células imunes, e penetrar nas células por meio destes, mas principalmente de CCR5. Esse fato permitiu os pesquisadores a observar que, em indivíduos que possuíam uma deleção no gene responsável pela codificação de CCR5 eram mais resistentes à infecção (18).

Depois do primeiro momento do estabelecimento da doença, e da progressão da infecção aguda para a crônica, a carga viral plasmática se torna menor, pela ação do sistema imune, até um ponto de estabilidade, chamado de *set point* viral (19, Fig. 5). Entretanto, mesmo com uma estabilidade na carga viral, o indivíduo apresenta uma redução de linfócitos T CD4+, por conta da replicação dentro das células, levando à lise celular e, portanto, a morte celular (20). Por isso, a depleção de linfócitos T CD4+ pela infecção leva o paciente a desenvolver a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), apresentando uma menor resposta imune a outros eventos, e sendo especialmente suscetível a outras infecções que, em indivíduos competentes, não causariam doenças, por exemplo, a *estrongiloidíase* (21).

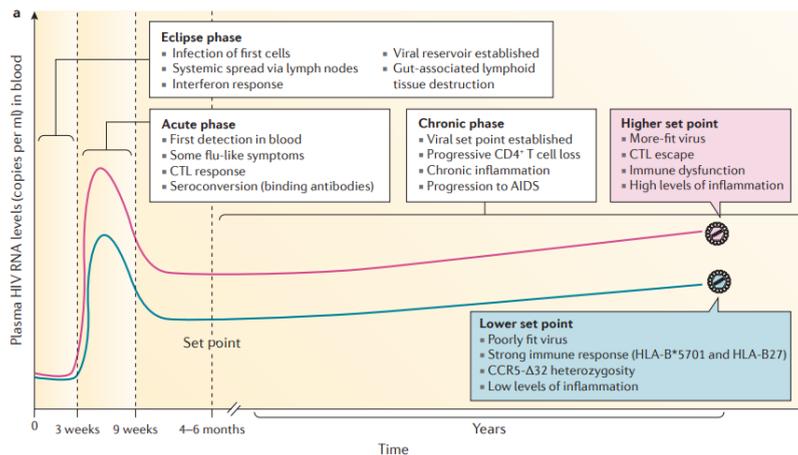


Figura 5: gráfico mostrando a evolução da concentração plasmática de partículas virais de pacientes infectados com o HIV ao longo do tempo. É possível dividir a infecção em 3 fases: o eclipse (na qual as primeiras células estão se infectando, e a infecção está se disseminando pelo organismo), a fase aguda (alguns sintomas parecidos com gripe podem ocorrer por conta do aumento rápido do número de partículas virais, além da detecção do vírus no sangue e também da soroconversão, demonstrando um combate do sistema imune à infecção) e, por último, a fase crônica (se inicia no *set point*, e se estende até o fim da vida do paciente, sendo caracterizada por uma perda progressiva da população de linfócitos T CD4⁺, e inflamação crônica).

Apresentações Clínicas

A partir da introdução do tratamento antirretroviral (TARV), a AIDS passou de uma doença de desenvolvimento rápido para uma doença crônica manejável (quadro que requer uma administração e acompanhamento durante longos períodos). A diferença entre as doenças agudas e crônicas está na duração da doença, rapidez da manifestação e recorrência (22).

Até os anos 80 a AIDS era uma doença de rápido desenvolvimento, pois não haviam tratamentos disponíveis e apresentava desfecho rápido com elevadas taxas de mortalidade e fatores que permitiram a passagem para uma doença crônica foram um aumento no conhecimento da história natural da infecção pelo hiv, a possibilidade do monitoramento da progressão da doença com os marcadores laboratoriais (CD4⁺ e carga viral) e avanços no tratamento com antirretrovirais (22).

Como doença aguda, os relatos apontam a perda de peso, fraqueza e cansaço foram as principais queixas mencionadas pelos pacientes inicialmente (22), a resposta sistêmica do hospedeiro às infecções é a resposta de fase aguda (RFA) e apresenta-se por sintomas como anorexia, febre, edema hipoalbuminêmico e anemia progressiva em pacientes HIV-positivos (23).

A AIDS como síndrome da imunodeficiência adquirida afeta o sistema imune do hospedeiro que têm doenças infecciosas e não infecciosas em 90% dos pacientes com incidências e gravidade aumentadas de acordo com nível de comprometimento do sistema imune. As manifestações cutâneas são bons preditores do estado do sistema imune e a TARV possibilitou alteração no prognóstico de micoses e outras doenças associadas com a AIDS fornecendo sobrevida e qualidade de vida aos pacientes. Com a imunodeficiência, há o aparecimento de doenças oportunistas como micoses sistêmicas que são mais frequentes em indivíduos soropositivos e que são criptococose, histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, paracoccidioidomicose, esporotricose, peniciliose e aspergilose (24).

O uso regular da TARV é essencial para prevenir as infecções oportunistas, mas nem sempre temos a adesão desejada ao tratamento por fatores como estigma social e risco de efeitos colaterais (25). A não adesão ao tratamento e o aparecimento de resistência do vírus são fatores relacionados e permite o aparecimento de outras doenças oportunistas além das micoses como linfoma não Hodgkin, leucoencefalopatia multifocal progressiva ou demência associada ao HIV e algumas coinfeções ainda afetam a mortalidade de pacientes HIV-positivos, como a tuberculose, hepatite C, sífilis, citomegalovirose e leishmaniose (26).

O risco relativo para a incidência de câncer é maior no indivíduos soropositivos em relação ao restante da população. Isto parece não ser um reflexo somente de eventuais abalos do papel do sistema imune durante a imunovigilância de células neoplásicas, mas também de vários outros fatores de risco dos pacientes com HIV, como eventuais toxicidades relacionadas à terapia antirretroviral, inflamação crônica, o descontrole de outras infecções potencialmente carcinogênicas, entre outros. Os tipos mais clássicos de neoplasias infecciosas associados à AIDS desde seu início são o sarcoma de Kaposi (causado pelo HHV-8), linfoma não Hodgking (EBV) e o câncer cervical (relacionado ao HPV). Outros casos incluem cânceres de fígado causados por HBV e HCV, câncer retal e anal e cânceres não definidos por AIDS, como câncer pulmonar (27).

Uma condição de inflamação crônica relacionada à infecção pelo HIV tem sido associada a inúmeros efeitos adversos em curso durante a progressão da infecção. Como veremos adiante, ela apresenta múltiplos efeitos que, na prática, são prejudiciais para contenção viral, além de estar associada a relações do sistema imune com outros sistemas, incluindo como desfecho potenciais impactos neuro-cognitivos (eg., demência associada à AIDS), fibrose gastrointestinal, atrofia tímica e riscos cardiovasculares (29).

Respostas imunológicas antivirais

Como previamente abordado, o sistema imunológico é elemento central na fisiopatologia da AIDS. Sendo parte crucial da relação HIV-hospedeiro, características fenotípicas e funcionais das respostas imunológicas têm sido extensivamente associadas ao estabelecimento de diversos parâmetros que refletem o sucesso da infecção e o estado clínico do paciente soropositivo, incluindo o controle virêmico, a progressão para a AIDS e mesmo desordens imunológicas associadas às manifestações clínicas ordinárias. Assim, a compreensão destas interações celulares e moleculares permite entender com mais propriedade a fisiopatologia da doença, bem como abre margem para possíveis pontos de intervenção a fim de prevenir e controlar a transmissão.

O primeiro processo fisiológico para contenção do HIV após o contato inicial do indivíduo em risco com um indivíduo soropositivo (com carga viral detectável) se estabelece através da barreira inata, desconsiderando vias de contágio transfusional e placentária. A baixa transmissibilidade relativa e a frequência de exposições múltiplas para o estabelecimento da infecção sugerem que características intrínsecas das mucosa oral, genital e gastrointestinal retal estabelecem uma limitação importante para a passagem das partículas virais de HIV pelo epitélio da mucosa e, com isso, previnem o estabelecimento da infecção. Estas barreiras de mucosa contém componentes anatômicos (camadas e junções epiteliais e muco) e biológicos (sistema imune), assim garantindo a segregação do meio externo e prevenindo as infecções virais. Quanto ao contexto anatômico, o epitélio vaginal e o ectocérvix uterino contém um epitélio estratificado pavimentoso, ao passo que o trato gastrointestinal e o cérvix uterino possuem epitélio colunar simples (30). Embora os mecanismos exatos que limitem a permeabilidade viral em cada um dos epitélios ainda não tenham sido completamente elucidados, já foi descrito na literatura que o muco cervical vaginal ácido limita a difusão dos

víriões livres (31), o baixo pH da vagina impossibilita a sobrevivência de leucócitos infectados presentes nos fluidos sexuais (32) e diversas proteases que compõem o proteoma mucoso, como serpinas e elafinas, correlacionam-se com menores taxas de infecção, potencialmente através da prevenção da migração de células imunes susceptíveis ao foco inflamatório (33). Não obstante, fraturas lesivas à integridade epitelial e o aumento de células susceptíveis à infecção intracelular, como sucede em eventos inflamatórios, são comumente considerados fatores de maior susceptibilidade à infecção. De acordo com isso, ao longo dos anos descreveu-se que a capacidade de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) de aumentar a susceptibilidade à infecção pelo HIV pode ser um reflexo tanto da indução de aumento da carga do vírus nos fluidos genitais, quanto da criação de ulcerações, inflamações e mesmo alterações na microbiota associada a mucosa, elevando assim a susceptibilidade do hospedeiro (34, 35).

Interessantemente, a integridade dos componentes de barreira de mucosa parece definir não somente a taxa de sucesso infectivo, mas também o perfil de variantes genéticas virais que dão origem à infecção. Na maior parte dos casos (80%), as variantes de HIV existentes em um indivíduo, também chamadas de *quasispecies*, derivam de uma única variante viral apta a estabelecer a infecção (o vírus fundador), em linhas similares à deriva gênica ou um “gargalo evolutivo” (36); embora classicamente sejam elencadas explicações genéticas para este efeito, o *fitness* adaptativo viral, inflamações na mucosa e ISTs foram associadas à diminuição do efeito de gargalo e maior heterogeneidade de variantes na infecção inicial, indicando que mudanças epiteliais podem reduzir o efeito de deriva (37, 34), potencialmente pelo aumento da permeabilidade e composição imune epitelial. Pesquisando mais a fundo na literatura, é possível constatar que diversos fatores imunológicos por parte do doador e do receptor do HIV são candidatos à determinação do efeito fundador (revisto em 38).

Uma vez que atinjam a lâmina própria, as partículas virais produtivas de HIV podem infectar células imunes susceptíveis, como linfócitos T CD4⁺ CCR5⁺/CXCR4⁺ e células dendríticas (DC) locais. A infecção local é estabelecida e novas partículas virais são produzidas. Estas partículas virais livres no meio extracelular (víriões) ou presentes no interior de células apresentadoras de antígeno são carregadas aos órgãos linfoides secundários drenantes da mucosa de entrada, onde podem infectar linfócitos T CD4⁺ susceptíveis. A partir destes locais, o vírus replica-se profusamente e distribui-se para todo o corpo, incluindo o sangue periférico e outros tecidos de mucosa (39). Esta infecção generalizada ocorre de modo proeminente no tecido linfóide associado à mucosa gástrica (GALT), onde células T CD4⁺ CCR5⁺ de memória estão presentes em altas quantidades (40). Como previamente discutido, esta replicação viral disseminada atinge um pico de viremia em fase aguda (21-28 dias), atingindo cerca de 10⁸ partículas/mL de sangue (41), e associa-se com uma redução transitória da contagem de linfócitos T CD4. A contagem linfocitária é restabelecida no sangue periférico à medida que a carga viral é controlada pela resposta imune aguda, parcialmente apta a controlar a replicação viral em um nível basal (*set point*). Apesar disto, não há reposição da contagem linfocitária no GALT (39) e, de fato, a análise colonoscópica ou imunohistoquímica do íleo terminal de um paciente HIV em fase aguda (<1 mês) demonstra o desaparecimento das placas de Peyer, órgãos linfoides associados ao trato gastrointestinal, o que está em concordância com a redução da marcação de CD4 no tecido (figura 6). Não surpreendente, pacientes com HIV geralmente apresentam quebra da barreira de mucosa intestinal com conseqüente *translocação microbiana* para o parênquima, que é um fator importante para a inflamação local, fibrose tecidual e disseminação de componentes bacterianos como LPS (42).

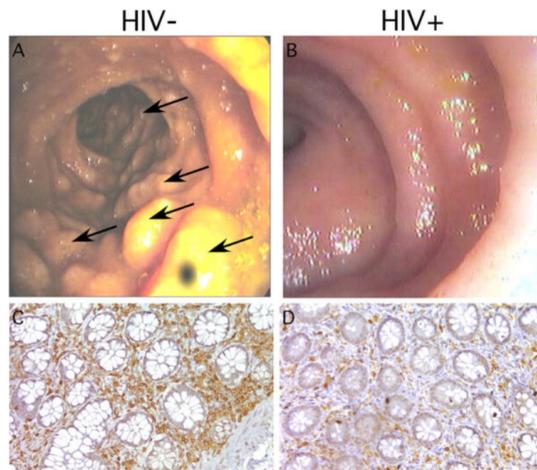


Figura 6: linfodepleção aguda.⁴ Acima, colonoscopia evidenciando placas de Peyer. Abaixo, são dispostas lâminas representando a imunohistoquímica do tecido contra o antígeno CD4. Comparação entre paciente soronegativo e soropositivo (fase aguda).

Até o momento, discutimos somente elementos iniciais da cinética imunológica, mas não foram detalhados precisamente os componentes imunes e sua contribuição relativa para o controle viral durante a fase aguda. Esta resposta imune de fase aguda é agrupada em um período médio de cerca de 3-6 meses e responsável por controlar a disseminação viral até o estabelecimento do *set point* que marca a carga viral basal (39). À medida que as partículas virais são reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrão dispostos em células imunes e não imunes, como os receptores TLR7/8 (reconhecem RNAss), TLR9 (reconhece RNA duplex), TLR10 (reconhece proteína gp41 do envelope viral), TLR2/6 (reconhecem as proteínas p17, p24, gp41 e gp120) (43), ocorre ativação celular inata e a produção de citocinas e quimiocinas localmente, como IL-15, IFN I, CXCL10, TNF- α , IFN- γ , IL-18 e IL-2. Esses fatores aumentam no plasma proporcionalmente à viremia e alguns deles apresentam efeitos antivirais (39). O IFN do tipo I, por exemplo, é capaz de constituir um estado antiviral, diminuindo a sensibilidade celular para sustentar a replicação viral (44). A citocina IL-15, além de promover sobrevivência e ativação de células T CD8 e células NK, potencializando *in vivo* o controle do HIV (45, 46), também regula a suscetibilidade de LTCD4 à infecção pelo HIV (47).

Células NK são células inatas com capacidade de matar diretamente células infectadas por vírus, incluindo células não permissivas ao HIV, além de produzir e secretar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. A ativação e a expansão de células NK no sangue periférico, principalmente de subtipo CD56^{dim}CD16⁺ (mais comprometido com um potencial citotóxico) ocorre de modo significativo durante a fase aguda da infecção. Neste caso, sua atividade de degranulação correlaciona-se negativamente com a resposta de LT CD8, apresentando uma cinética inversa que indica sua predominância durante períodos iniciais da infecção (41). Interessantemente, polimorfismos em genes associados principalmente às células NK, como os genes KIR ativadores, além dos genes HLA, que são importantes para reconhecimento pelo receptor de linfócitos T (TCR) e pelos receptores KIR, foram preditivos para maior controle inicial da viremia e desenvolvimento retardado da AIDS (48, 49).

Sendo células sabidamente reconhecidas pelo seu potencial fagocítico e pró-inflamatório, os monócitos/macrófagos apresentam papel controverso durante as infecções

⁴ Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211962/>

pelo HIV. A produção inicial de citocinas pelos macrófagos tem sido associada à inflamação aguda, mas também à manutenção de um estado inflamatório persistente que evolui para a resposta crônica com disfunção imune, acompanhada de disfunção da fagocitose e mudanças epigenéticas (50). Além disso, sendo potencialmente infectáveis, estas células podem contribuir para a disseminação local do vírus. Neste sentido, foi descrito que macrófagos CD16⁺ são capazes de transmitir partículas virais através do contato célula-célula, pela formação de “sinapses virais”. Ambas as células também parecem atuar como reservatórios latentes, visto que mantêm integrados os provírus no seu genoma e mantêm potencial infectantes (50).

Células dendríticas (DC) são células apresentadoras de antígenos profissionais aptas a iniciar respostas de LTCD4 e LTCD8 anti-HIV *in vitro* e *in vivo* (52). Elas podem capturar as partículas virais através de endocitose mediada pelos receptores como DC-SIGN, SIGLEC-1, SYNDICAN-3 e TLRs, sendo também susceptíveis em baixa frequência à infecção intracelular produtiva através dos receptores CD4/coreceptor ou do receptor DCIR (51). Células dendríticas podem ser residentes nos tecidos periféricos ou circulantes e são comumente subdivididas em subtipos: em suma, o plasmocitóide (pDC) é especializado principalmente na produção de IFN e os convencionais (cDC), especializados na apresentação de antígenos (52). As pDC são ativadas por partículas de HIV *in vitro* mediante o reconhecimento de proteínas do envelope viral e o engajamento de primariamente TLR7, induzindo a produção de IFN- I e TNF- α de quimiocinas (53). A pré-estimulação de cDC com HIV e posterior contato com LT naive *in vitro* demonstra a sua capacidade de eliciar respostas de células T CD8 e T CD4, recapitulando o fenômeno *in vivo* (54). Entretanto, foi descrito que quando a apresentação antigênica ocorre na presença do vírus, a geração da resposta adaptativa pode ser prejudicada pela geração de células T que suprimem a ativação de células-alvo via contato-físico através das moléculas inibidoras PD1 e CTLA-4 e do receptor de morte TRAIL (55). A base para este achados ainda não foi explicada, embora se tenha notado que DC derivadas de monócitos (geradas *in vitro*) podem ser enviesadas para pouca capacidade de maturação, maior produção de IL-10 e geração de células T supressoras (56). Qualquer que seja o modelo preciso para a ativação linfocítica no curso da infecção e a contribuição relativa das DC, uma revisão do conceito atual estabelece que elas também podem agir de maneira dual, isto é, tanto promovendo ativação imune adaptativa capaz de controlar o HIV, quanto atuando para a proliferação do vírus. Isto porque, como citado brevemente neste tópico, os cavalos de Troia chamados células dendríticas infectadas podem se disseminar da periferia em direção aos órgãos linfóides secundários, assim carreando o vírus para locais em que a população de células-alvo preferencial (LTCD4) é abundante. No que diz respeito à transmissão de vírus célula-célula, já foram descritas a liberação de vírions e a formação de exossomos ou sinapses conectadas às células-alvo (50).

No curso das respostas antivirais, os LTCD8 são apreciados classicamente por eliminar células infectadas. No caso das infecções pelo HIV, suas atividades funcionais parecem ser importantes para o controle do HIV, tendo em vista que: I) sua expansão clonal se correlaciona decréscimo da viremia e ulterior estabelecimento do *setpoint*; II) sua contagem pode ser correlacionada com controle a longo prazo da carga viral; III) a depleção de LTCD8 em modelos experimentais aumenta a viremia; e IV) há o aparecimento no curso da infecção de variantes virais com mutações em epítomos reconhecidos por LTCD8, indicando que estas células desempenham uma importante pressão seletiva na população viral (51). Apesar de sua contribuição para o controle agudo e manutenção da carga viral em baixos níveis, durante o período crônico de infecção, onde se fazem pronunciados a inflamação constante, os antígenos virais e a coestimulação negativa, os LTCD8 podem ser enviesados para um perfil disfuncional, marcado pela redução da capacidade citolítica, alterações quantitativas e exaustão imunológica, que pioram na progressão da doença (51).

Embora sejam células importantes para a imunomodulação das respostas imunes antivirais, as células TCD4 foram relativamente menos apreciadas em termos de resposta efetora e controle da viremia em relação aos LTCD8, justamente pelo fato de serem os principais alvos do vírus HIV. Obviamente, estudos notando uma correlação positiva entre a contagem de LTCD4 em fase aguda e a carga viral associada suportam que estas células não são importantes para o controle inicial do vírus (52, 55). Apesar disso, este mesmo parâmetro já foi positivamente correlacionado ao estabelecimento do *setpoint* viral e também se mostrou preditivo para melhores prognósticos clínicos de pacientes em tratamento (54), indicando que estes fatores precisam ser melhor estudados a fim de elucidar se estas observações refletem um papel celular direto ou o reflexo indireto da carga viral sobre a população de LTCD4. Os LTCD4 constituem também o principal reservatório para a infecção pelo HIV, visto que, ao contrário dos componentes mieloides previamente discutidos, eles são mais susceptíveis à infecção e podem se diferenciar em células de memória com maior tempo de persistência, com meia vida estimada em cerca de 40 meses (56). Estes reservatórios e sua importância serão melhores discutidos no tópico seguinte, *Evasão ao Sistema Imune e fatores de Virulência*.

Em relação às células B, embora estas não sejam atingidas em grande parte pela linfodepleção induzida diretamente pelo vírus, elas sofrem apoptose em fase aguda pela redução da presença nos centros germinativos de outras células imunes necessárias para sua sobrevivência, como LTCD4. Apesar de que uma resposta aguda de anticorpos estabeleça-se precocemente, os anticorpos produzidos não são em grande parte neutralizantes. Há a formação de uma resposta de anticorpos neutralizante autóloga anti-gp41 e anti-gp120 de modo tardio, levando em torno de 12 meses para desenvolver-se e apresentando pouca afinidade de ligação ao antígeno. Apesar disso, estudos que acessaram efeitos de neutralização ao longo do tempo constataram que o efeito de neutralização é limitado, sendo rapidamente suplantado pelo surgimento de variantes virais imunoeditadas (39).

A cronicidade da resposta gera inflamação persistente, podendo estar relacionada não somente à permanência do antígeno, mas também à translocação microbiana, disbiose e à morte celular imunogênica. Este estado é associado com ativação celular imune elevada acompanhada de disfunção e exaustão imunológica, que, na ausência de tratamento, é acompanhada de decréscimo progressivo da contagem de LTCD4 e aumento da viremia. Após o início da terapia antirretroviral, entretanto, há restauração parcial da contagem de linfócitos T CD4 na maior parte dos soropositivos. Na falha terapêutica ou a não admissão ao tratamento, a queda da contagem celular evolui progressivamente para a gênese da AIDS (57, 29).

Em suma, nas infecções pelo HIV, a resposta imunológica representa um importante meio de controle inicial e manutenção a longo prazo da carga viral. Por contraponto, também há componentes que podem favorecer o estabelecimento e disseminação da infecção, a persistência a longo prazo em formato de reservatório e mesmo a inflamação crônica.

Evasão ao Sistema Imune e Fatores de Virulência

A relação entre o HIV e seus antecessores com os organismos hospedeiros estabeleceu-se de forma dinâmica, envolvendo inúmeros fatores evolutivos que atuaram para o estabelecimento de características de evasão à resposta imunológica e maior *fitness* adaptativo viral. Entre as principais estratégias que habilitam ao escape do componente imune, estão características como a destruição de órgãos linfáticos, como o timo (deflagrada em inflamação crônica), e células imunes. Sabemos que o HIV tem como principal alvo os linfócitos TCD4, podendo atingir também outras células imunes. A replicação viral tem efeitos citopáticos diretos sobre a célula infectada, levando à apoptose celular mediada por caspase 3. Apesar disso, análises recentes descrevem que este efeito é mínimo dentre a população de linfócitos TCD4

infectados presentes nos tecidos linfóides (estimado em 5% em ensaios com modelagem *in vitro*). Na última década, evidências acumuladas sugerem que parte considerável dos LTCD4 infectados estabelece infecção não produtiva, onde há a entrada do vírus na célula, porém não há a transcrição reversa efetiva do RNA. Segundo o modelo, a transcrição reversa truncada atuaria para a geração de fragmentos pequenos de DNA, susceptíveis ao reconhecimento por receptores de reconhecimento de padrão, como o IF16. Este receptor de DNAss e DNAds induz múltiplas alterações celulares, a fim de constituir um estado antiviral e induzir a ativação da caspase 1, engatilhando a morte por piroptose. A piroptose é um tipo de morte celular em que há a liberação programada do conteúdo intracelular, tendo, assim, alto potencial inflamatório. Células vizinhas também podem ser afetadas por interações célula-célula (58).

Outro fator de evasão à resposta imune e ao tratamento antirretroviral são os reservatórios de latência. Estes reservatórios são células, incluindo linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, nos quais o vírus foi capaz de integrar-se ao genoma (provírus) e possui potencial replicativo (não sofreu mutações fatais pela transcriptase reversa), porém permanece transcricionalmente inativo ou parcialmente ativo. A razão específica ainda não está estabelecida, porém é sabido que LT CD4 CD127+ expressam menores níveis de fatores transcricionais, como NFAT, Ox40 e NFkB, importantes para a transcrição do provírus. Estes reservatórios possuem vida útil elevada, de modo que garantem a persistência viral, mesmo em indivíduos com tratamento eficiente. Assim, eles permanecem como focos latentes de reativação, mantendo o caráter duradouro e incurável da infecção pelo HIV (59).

O HIV possui uma taxa mutacional extremamente alta, estimada em $4,1 \pm 1,7 \times 10^{-3}$ mutações/base/célula, o que culmina em alta diversidade genética. Esta diversidade é responsável pela alteração de epítomos de proteínas reconhecidas pelo sistema imune, pela resistência a drogas e outras modalidades terapêuticas, como vacinas (60), além do fitness viral em termos de sucesso replicativo e transmissibilidade.

Outros fatores importantes são as proteínas acessórias *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*, que possuem funções importantes no ciclo replicativo viral e na interação com o hospedeiro, notadamente no impedimento da apresentação antigênica. A deleção completa ou parcial da proteína Nef, por exemplo, mostrou impedimento da progressão da AIDS em modelos símios e em estudos observacionais com humanos, visto que esta proteína está envolvida na replicação e transcrição virais, bem como na diminuição da expressão de MHC-I na célula infectada e, com isso, subsequente evasão aos LTCD8 (61).

Também já foi descrita a inibição de enzimas do hospedeiro que restringem a viabilidade e replicação do material genético viral, como APOBEC3G (causa hipermutação), TRIM5 (impede transcrição reversa e transporte ao núcleo) e Teterina (impede o brotamento dos vírions) (62). Além destes, destacam-se outros elementos de virulência, como a evasão ao sistema complemento pelo recrutamento do fator H via gp41 e gp120 (62), melhor eficiência de transmissão mediante o reconhecimento de fragmentos C4b e C3b depositados do sistema complemento (63), entre outros.

Diagnóstico e Monitoramento

Aproximadamente 46% das infecções por HIV no mundo permanecem sem o devido diagnóstico (64). Alguns tipos de testes estão disponíveis para o diagnóstico da presença do HIV, como o teste sorológico e o teste rápido (esse mostra resultados mais rápidos e apresenta menor custo) (65).

A testagem para o HIV geralmente é motivada por uma possível exposição definida e a seleção de um teste apropriado em uma rotina é essencial, visto que o conhecimento do cronograma da infecção se faz necessário, uma vez que durante a infecção apresenta-se um período no qual nenhum teste diagnóstico é capaz de detectar o HIV que apresenta seu RNA como primeiro marcador confiável para a realização de testes e que costuma estar detectável apenas depois de 12 dias da infecção e com picos entre 20 e 30 dias e por volta de de 15 dias temos o surgimento da proteína p24 do capsídeo viral e é posteriormente eliminada tornando seu uso para detecção restrito (66).

Temos testes sorológicos rápido capazes de identificar anticorpos (IgM e IgG) contra o vírus do HIV e neste tipo de teste anticorpos anti-HIV das amostras dos pacientes ligam-se em antígenos recombinantes do HIV ou sintéticos que ficam imobilizados em fase sólida no ensaio e paralelamente o antígeno p24 também pode ser utilizado em alguns testes rápidos (66).

Os testes laboratoriais que envolvem soro ou plasma oferecem uma sensibilidade maior, mas também pontos negativos como retirada de amostras maiores e processamento mais específico (66).

Testes de PCR podem ser feitos no plasma de pacientes para detecção do RNA viral e o PCR em tempo real pode ser utilizado não só para a detecção do vírus como também para a diferenciação entre HIV-1 e HIV-2 (67). Já a sorologia como teste para detecção o HIV e sua automatização é um método bem comum e são imunoenaios que combinam a detecção de um anticorpo com um antígeno usando técnicas como quimioluminescência ou eletroquimioluminescência (68).

O monitoramento de pacientes portadores de HIV/AIDS principalmente para monitorar sua resposta à terapia antirretroviral é importante e utiliza como método, principalmente, a contagem de células CD4+ e o monitoramento da carga viral (69).

Tratamento

Nos últimos anos, a disponibilidade de tratamentos anti-retrovirais possibilitou um declínio considerável em relação à morbidade e mortalidade relacionadas com HIV/AIDS (70). O Brasil possui um dos programas de tratamento da AIDS mais bem sucedidos dentre os países em desenvolvimento (71) e a estratégia do programa baseia-se na distribuição universal e gratuita dos medicamentos anti-retrovirais aos portadores de HIV e doentes com AIDS (70).

O tratamento baseia-se no tratamento anti-retroviral (TARV) tríplice para todos os pacientes e que tornou-se padrão em 1996 (72). As drogas antirretrovirais presentes no tratamento são uma combinação de inibidores de protease e de transcriptase reversa para ser efetivo na redução da carga viral plasmática de RNA-HIV-1 para níveis não detectáveis (73). A partir de 2013 foi testada e aprovada em 2015 a terapia de primeira linha com apenas um comprimido contendo a combinação de três drogas, sendo elas tenofovir (TDF) + lamivudine (3TC) + efavirenz (EFZ) e em 2017 uma nova proposta de tratamento foi feita com a combinação de dolutegravir com tenofovir + lamivudine (74).

Onset of epidemic	1987	1995	1996-1997	2013	2014	2017
Palliative care	Azidothymidine or Zidovudine (AZT or ZDV)	Reverse transcriptase inhibitor	Highly active antiretroviral therapy - HAART	Two-in-one (tenofovir and lamivudine)	Three-in-one	Dolutegravir
Alternative methods		Lamivudine (3TC)	Combination of two reverse transcriptase inhibitors and one protease inhibitor		Triple-dose combination (Tenofovir, lamivudine and efavirenz)	Two-in-one (Tenofovir and lamivudine)
Control of infectious complications						

Figura 7: Evolução do tratamento de HIV/AIDS ao longo de 30 anos. São Paulo, SP. Brasil.

A grande variedade de drogas para o tratamento de HIV/AIDS disponíveis possibilita adequar o tratamento de acordo com as necessidades do paciente na busca de uma melhor resposta terapêutica e os novos métodos de combinação dessas drogas, e o desenvolvimento de novas, potencializa o efeito terapêutico diminuindo consideravelmente os efeitos colaterais e fornecendo uma melhor qualidade de vida para pacientes que vivem com HIV/AIDS e reduzindo a morbidade e mortalidade (74).

Class	Action	Antiretroviral drug
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	They act in the reverse transcriptase enzyme, incorporating themselves to the DNA chain created by the virus. They make this chain defective, preventing the virus from reproducing itself.	Abacavir, Lamivudine, Tenofovir, Zidovudine, Didanosine EC, and Lamivudine/Zidovudine combination.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	They directly block the enzyme action and the multiplication of the virus.	Efavirenz, Neviparine, Efavirenz, and Etravirine.
Protease inhibitors	They act on the protease enzyme, blocking its action and preventing the production of new copies of HIV-infected cells.	Atazanavir, Darunavir, Lopinavir/, Ritonavir, and Tripanavir.
Fusion inhibitors	They prevent the virus from entering the cell and, therefore, it cannot reproduce itself.	Enfuvirtide and Maraviroc.
Integrase inhibitors	They block the activity of the integrase enzyme responsible for the integration of HIV DNA into human DNA, thereby inhibiting virus replication and its ability to infect new cells.	Raltegravir and dolutegravir.

Figura 8: Classificação de drogas antirretrovirais, nomenclatura e suas ações esperadas. Fonte: Ministério da Saúde/ Secretaria de vigilância sanitária, Departamento de ISTs, AIDS, São Paulo, SP, Brasil, 2017.

Potenciais estratégias terapêuticas alternativas

Atualmente, uma busca no ClinicalTrial.gov pelo termo “HIV” retorna mais de 8.500 valores, o que detona um empreendimento considerável do estudo de intervenções associadas à infecção e à doença. No contexto do sucesso das terapias antirretrovirais, as terapias alternativas que incluem esta lista poderiam ser interessantes considerando o ideal de uma profilaxia mais eficiente (vacina), possíveis regimes terapêuticos adjuvantes à terapia antirretroviral (atuação sinérgica) e, utopicamente, mesmo a cura da infecção. Buscamos falar brevemente de três estratégias em potencial: a construção de vacinas, a resolução de reservatórios e a imunomodulação terapêutica.

A primeira estratégia vacinal contra o HIV/AIDS foi feita em Zaire, no Congo, em 1986 e era baseada em um vírus da vacínia recombinante carregando a proteína gp160, que é a proteína de fusão disposta no envelope viral. Desde então, inúmeros ensaios clínicos foram conduzidos visando a construção de uma vacinação profilática contra o HIV, envolvendo em maioria a formulação de anticorpos neutralizantes. Além disso, foram amplamente exploradas também estratégias baseadas em linfócitos TCD8, considerando o potencial já descrito destas células de controlar a viremia inicial, a progressão da doença e dirigir efeitos de imunoposição em novas variantes. E apesar dos anos despendidos, ainda não existe uma plataforma licenciada com grau de efetividade adequado (75).

Este desenvolvimento ainda enfrenta dificuldades enormes, como a falta de consenso quanto aos fatores preditivos, a falta de modelos experimentais mais reprodutíveis e, em destaque, a alta taxa mutacional do vírus durante a replicação. Além disso, globalmente há variância genética considerável entre os subtipos de HIV. O fator complicador é que uma diversidade genética elevada pode gerar com maior probabilidade aquelas variantes que melhor se adaptam para resistir ao reconhecimento antigênico e imunogenicidade, levando à seleção de quasiespécies resistentes. Estratégias em potencial que têm sido empregadas para lidar com este processo são I) a busca por anticorpos neutralizantes de amplo espectro (bNAbs), capazes de exercer efeito protetor mais universal ao menos em modelos pré-clínicos; II) técnicas modernas de engenharia reversa de anticorpos monoclonais encontrados na resposta imune natural ao vírus; III) a aplicação de terapêuticas combinadas, visando a adição de um efeito antiviral sinérgico (imune ou não imune), como antirretrovirais, microbicidas, imunomoduladores e outros agentes. Ainda que estudos clínicos novos estejam em voga, é possível especular pelo histórico neste empreendimento que a busca por uma vacina profilática contra o HIV ainda precisará de mais esforços colaborativos e novas estratégias combinadas para contrabalancear a possibilidade de variantes (75).

A resolução de reservatórios latentes, que são atualmente o maior impeditivo para a cura da infecção pelo HIV, têm sido almejada recentemente mediante os avanços recentes em biologia molecular e terapêuticas de última geração. O “paciente de Berlim” foi um exemplo incidental da possibilidade de consegui-lo através do transplante de células tronco-hematopoiéticas derivadas de um doador com deficiência para o receptor CCR5. Apesar disso, o genótipo do doador é incomum e o HSCT não é um procedimento universal, barato e seguro, o que torna inviável seu uso indiscriminado para a resolução da infecção (76). Neste contexto, o objetivo das terapias é também eliminar o risco de ativação após incubação persistente, porém através de três mecanismos clássicos: I) pela indução da ativação da transcrição viral e posterior eliminação da célula infectada (“shock and kill”); II) pela eliminação do provírus integrado no genoma das células através de técnicas de edição genética como CRISPR/Cas; ou III) por meio de um inibidor específico, garantindo que não haja ativação da transcrição e ativação de promotores (“block and lock”). A dificuldade reside precisamente em como acessar cada uma das células-alvo e executar o método específico. Em relação à entrega aos sítios específicos, pode ser benéfico que a maior parte dos reservatórios encontra-se em órgão linfoides, já que o homing de células imunes para tais microambientes pode ser estimulado por meio de citocinas e quimiocinas (78).

Pelo fato de que a resposta imunológica natural raramente consegue eliminar os reservatórios, as estratégias imunes buscam fornecer ou induzir uma resposta antiviral forte e em magnitude suficiente para atingi-lo, teoricamente por meio de vacinas terapêuticas, inibidores de checkpoints imunes, células T com receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) e DART, que são moléculas imunomoduladoras bi-específicas engenheiradas a partir de anticorpos, aptas a se ligar a um antígeno viral e ao mesmo tempo em um receptor ativador na célula-alvo, como uma célula T. Neste caso, a resposta poderia ser direcionada para os reservatórios através da utilização combinada de um agente reversor de latência (Para mais informações sobre as estratégias imunes, vide 77). Vários agentes foram pesquisados incluindo inibidores de histona desacetilases e inibidores de DNA metiltransferases ou de histonas metiltransferases, baseando-se em alterações epigenéticas globais que afetam o promotor viral. Entretanto, o efeito translacional a partir dos resultados *in vitro* ainda é modesto e pode haver problemas com citotoxicidade menos toleráveis admitindo efeitos indesejados em outras células (off-target effect) . O efeito “block and lock” consiste em mimetizar de forma mais potente o efeito de latência viral natural, reprimindo assim a transcrição viral, idealmente de forma duradoura. Um estado semelhante de latência é atualmente compartilhado por retrovírus integrados em nosso genoma e pode envolver, além das alterações epigenéticas diretas, efeitos em ativadores transcricionais do hospedeiro que regulam tais eventos. (Para descrição detalhada, vide 79). Já na terapia genética, seriam empregados métodos de restrição molecular e edição gênica, como CRISPR-Cas9 - onde a especificidade de restrição é regida por um RNA guia- e Zinc Finger nucleases - onde a especificidade é regida pela composição nucleotídica enzimática. A ideia é remover o provírus ou um ou mais éxons essenciais para a replicação viral, abortando a infecção. Dados recentes por Herzkovitz et al., 2021, mostraram que o emprego de CRISPR/Cas a fim de eliminar 5 éxons de HIV-1 *in vitro* demonstra especificidade ao alvo e proporção de efetividade elevada variando com o método de transfecção (80), o que indica que o delivery desta terapia também será um tópico de estudo à medida em que a tecnologia avançar.

A imunomodulação pode ser um alvo terapêutico interessante tanto para o controle viral e progressão da doença em casos refratários à terapia convencional, quanto para a eliminação da condição de inflamação constante associada à infecção crônica, assim prevenindo as co-morbidades associadas à disfunção imunológicas. Há um amplo leque de possibilidades a serem exploradas considerando a infinitude de eixos imunológicos, e uma análise detalhada excederia o escopo desta proposta avaliativa. A saber, podem ser considerados a estimulação ou inibição de checkpoints imunológicos, como CTLA-4 e PD-1, terapias com superagonistas de citocinas ou citocinas recombinantes, agonistas de receptores de reconhecimento de padrões, inibidores de receptores de DAMPs, como P2Ax entre muitas outras.

Modelos Experimentais

A experimentação *in vitro* das infecções por HIV pode ser executada com o uso de células e tecidos susceptíveis. Esta abordagem permite a análise de múltiplos parâmetros, como a estrutura proteica e ultraestrutural do vírus, o ciclo replicativo, a susceptibilidade à drogas, interações com células imunes, fatores de restrição, etc. Entretanto, para a análise mais acurada dos elementos anteriores no contexto biológico e para os estudos de fisiopatogenia e cura da AIDS, invariavelmente são necessárias análises *in vivo* (81).

Muitos dados foram e são produzidos com base na infecção de várias espécies de macacos pelo vírus da imunodeficiência simíia (SIV). Neste caso, podem ser empregadas espécies não patogênicas, como *Cercocebus atys* e *Chlorocebus aethiops* (macaco verde africano), que não desenvolvem AIDS e apresentam replicação viral estável. Estas espécies de símios são os hospedeiros originais dos tipos de SIV cognatos. Espécies não originais tornam-se patogênicas, como é o caso dos macacos Rhesus (*Macaca mulatta*) e outros macacos asiáticos, que apresentam altos níveis de carga viral, maior inflamação crônica e desenvolvem AIDS (50). Apesar deste modelo reproduzir bem as dinâmicas da fisiopatologia, existem algumas diferenças importantes do SIV com o HIV, como o uso de receptor para a entrada na célula e a efetividade de fármacos em outras proteínas. Para estudos específicos, podem ser empregadas linhagens de SIV 'humanizadas', engenheiradas para, por exemplo, expressar a proteína do envelope *Env* e as enzimas alvo das drogas (82).

Modelos murinos também podem ser utilizados. Inicialmente, buscou-se por transgênese expressar os receptores CD4 e correceptores do HIV em modelos murinos e inserir provírus nas células destes animais, embora estes modelos tenham falhado em sustentar replicação viral elevada e desenvolver a doenças, já que estes modelos não possuem outros co-fatores necessários por parte do hospedeiro e possuem sistemas de restrição à infecção. Assim, uma estratégia possível é o estudo em modelos murinos humanizados infectados com HIV. Neste caso, é realizado um transplante de medula humana para um animal que suporta o transplante xenólogo, já que ele apresenta algum grau de imunodeficiência (eg., NSG, NRG, BRG and BRGS), pode ter sido irradiado e pode apresentar tolerância nas células imunes remanescentes. Esta aplicação permite a duração do transplante por cerca de 6 meses (83). Também é possível fazer transplante de timo ou fígado fetal a fim de compor e educar o componente adaptativo no próprio animal. Os principais modelos humanizados são BTL e SCID-hu. (Recomendam-se as revisões em 81 e 82.)

Estratégias Preventivas

Diversas estratégias de prevenção podem ser aplicadas no caso do HIV/AIDS como o próprio tratamento e controle proporcionado pela TARV devido a diminuição da transmissão do vírus, pois seu uso regular diminui a carga viral que, na maioria dos casos, permanece indetectável (74).

A realização da testagem anti-HIV para um diagnóstico precoce também se coloca como ponto crucial nas estratégias de prevenção, e essa testagem visa ampliar o tratamento e diminuir a circulação do vírus (84).

Também temos como estratégias a profilaxia pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) como métodos essenciais na prevenção da transmissão sexual do HIV entre indivíduos com alto risco de adquirir o vírus, porém no Brasil o conhecimento sobre esses métodos ainda não é amplamente conhecido, dificultando a prevenção e fazendo-se necessária a conscientização (85). A PrEP é um método que, quando utilizado corretamente, se mostra altamente eficaz na prevenção da infecção (86). Tais métodos baseiam-se na administração de uma terapia antirretroviral em indivíduos HIV negativos com risco de exposição ou que possam ter sido expostos de algum modo ao vírus, podendo ser essa exposição ocupacional ou não (87).

O uso de preservativos nas relações sexuais constitui um método de prevenção importante, não apenas para a gravidez, mas também para infecções sexualmente transmissíveis como o HIV (88).

Estratégias adicionais capazes de impor mais um fator limitante ao contágio pelo HIV incluem a triagem de bolsas de sangue em centros de coleta, o acompanhamento pré-natal, a circuncisão peniana, campanhas de conscientização quanto ao uso de drogas injetáveis e instrução de dependentes, entre outras.

Referências

- (1) Monteiro, AL; Villela, WV. A Criação do Programa Nacional de DST e Aids como Marco para a Inclusão da Idéia de Direitos Cidadãos na Agenda Governamental Brasileira. [Serial online] Psicologia Política [Cited 2010 set. 19] 2009;
- (2) Valente, A. M. M.; Reis, A.F.; Machado, D. M. et al. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 49, n. 6, p. 871-881, 2005.
- (3) Goncalves AP, De Sa CA, Rubini N. [HIV/AIDS infection. The Brazilian view. AIDS in Brazil]. An R Acad Nac Med (Madr). 1996;Spec No:145-56.
- (4) Levi G. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Revista da Associação Médica Brasileira, 1985, 31(9)
- (5) Brooks, G. F.; Butel, J. S.; Morse, S. A.; Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiologia Médica, 21th ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.
- (6) Peçanha, E. P.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A.; Quim. Nova 2002, 25, 1108
- (7) Frankel, A. D.; Young, J. A. T.; Annu. Rev. Biochem. 1998, 67, 1
- (8) Yang, S. S.; Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Bader, J. P.; J. Nat. Prod. 2001, 64, 265.
- (9) Sierra, S.; Kupfer, B.; Kaiser, R.; J. Clin. Virol. 2005, 34, 233
- (10) Ciuffi, A.; Bushman, F. D.; Trends Genet. 2006, 22, 388
- (11) UNIAIDS – uniaids.org.br/estatisticas
- (12) Boletim epidemiológico – Secretaria em Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde Dez.2020
- (13) Paula M. Luz et al. High Risk Sexual Behavior, Binge Drinking and Use of Stimulants are Key Experiences on the Pathway to High Perceived HIV Risk Among Men Who Have Sex with Men in Brazil (2020)
- (14) Sabin, C. A., & Lundgren, J. D. (2013). The natural history of HIV infection. In Current Opinion in HIV and AIDS (Vol. 8, Issue 4, pp. 311–317).
- (15) Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2019; vol.32. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published May 2021. Accessed [11/28/2021].
- (16) HIV.org. (2019, June 24). Overview: About HIV & AIDS: How Is HIV Transmitted?. <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/how-is-hiv-transmitted>. Accessed [11/28/2021]

- (17) Zhang, Z., Schuler, T., Zupancic, M., Wietgreffe, S., Staskus, K. A., Reimann, K. A., Reinhart, T. A., Rogan, M., Cavert, W., Miller, C. J., Veazey, R. S., Notermans, D., Little, S., Danner, S. A., Richman, D. D., Havlir, D., Wong, J., Jordan, H. L., Schacker, T. W., ... Haase, A. T. (1999). Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5443), 1353–1357. <https://doi.org/10.1126/science.286.5443.1353>
- (18) Sheppard, H. W., Celum, C., Michael, N. L., O'Brien, S., Dean, M., Carrington, M., Dondero, D., & Buchbinder, S. P. (2002). HIV-1 infection in individuals with the CCR5-Delta32/Delta32 genotype: acquisition of syncytium-inducing virus at seroconversion. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 29(3), 307–313. <https://doi.org/10.1097/00126334-200203010-00013>
- (19) Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A; Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- (20) Vijayan, K. V., Karthigeyan, K. P., Tripathi, S. P., & Hanna, L. E. (2017). Pathophysiology of CD4+ T-Cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. In *Frontiers in Immunology (Vol. 8, Issue MAY)*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00580>
- (21) Feitosa, G., Bandeira, A. C., Santos, E., Sampaio, D. P., Badaró, R., & Brites, C. (2001). High Prevalence of Giardiasis and Strongyloidiasis Among HIV-Infected Patients in Bahia, Brazil. In *The Brazilian Journal of Infectious Diseases (Vol. 5, Issue 6)*. www.infecto.org.br/bjid.htm
- (22) de Alencar TMD, Nemes MIB, Velloso MA. Transformações da “aids aguda” para a “aids crônica”: percepção corporal e intervenções cirúrgicas entre pessoas vivendo com HIV e aids. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008; 13(6):1841-1849.
- (23) Monteiro JP, da Cunha DF, da Cunha SF de C, dos Santos VM, Silva-Vergara ML, Correia D, Bianchi M de LP. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* mar-abr 2000;33(2):175-180.
- (24) Ramos-e-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):616-27.
- (25) Siegel K, Lekas HM. AIDS as a chronic illness: psychosocial implications. *AIDS*. 2002;16 Suppl 4:S69-76.
- (26) Fagundes VMV, Oliveira JHT, Vieira S, Spack Junior M, Pupulin ART. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. *Acta Scientiarum. Health Sciences* Maringá, 2010; 32(2): 141-145.
- (27) Silva Neto, M. M., Brites, C., & Borges, Á. H. (2020). Cancer during HIV infection. *APMIS*. doi:10.1111/apm.13020
- (28) HIV and AIDS in Brazil. Avec. Disponível em: <<https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/latin-america/brazil>>. Visualizado em: 20 nov 2021.
- (29) Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Ruggiero A, Morrocchi E, Concato C, Rocca S, Zangari P, Manno EC, Palma P. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses*. 2019 Feb 27;11(3):200. doi: 10.3390/v11030200. PMID: 30818749; PMCID: PMC6466530.
- (30) Burgener, A., McGowan, I., & Klatt, N. R. (2015). HIV and mucosal barrier interactions: consequences for transmission and pathogenesis. *Current Opinion in Immunology*, 36, 22–30. doi:10.1016/j.coi.2015.06.004

- (31) Lai, Samuel K et al. "Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus." *Journal of virology* vol. 83,21 (2009): 11196-200. doi:10.1128/JVI.01899-08
- (32) Olmsted SS, Khanna KV, Ng EM, Whitten ST, Johnson ON 3rd, Markham RB, Cone RA, Moench TR. Low pH immobilizes and kills human leukocytes and prevents transmission of cell-associated HIV in a mouse model. *BMC Infect Dis*. 2005 Sep 30;5:79. doi: 10.1186/1471-2334-5-79
- (33) Burgener, A., Rahman, S., Ahmad, R., Lajoie, J., Ramdahin, S., Mesa, C., ... Ball, T. B. (2011). Comprehensive Proteomic Study Identifies Serpin and Cystatin Antiproteases as Novel Correlates of HIV-1 Resistance in the Cervicovaginal Mucosa of Female Sex Workers. *Journal of Proteome Research*, 10(11), 5139–5149. doi:10.1021/pr200596r
- (34) Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Jan;2(1):33-42. doi: 10.1038/nrmicro794. PMID: 15035007.
- (35) Cohen MS, Council OD, Chen JS. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc*. 2019 Aug;22 Suppl 6(Suppl Suppl 6):e25355. doi: 10.1002/jia2.25355.
- (36) Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, Decker JM, Pham KT, Salazar MG, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(21):7552–7
- (37) Haaland, Richard E et al. "Inflammatory genital infections mitigate a severe genetic bottleneck in heterosexual transmission of subtype A and C HIV-1." *PLoS pathogens* vol. 5,1 (2009): e1000274. doi:10.1371/journal.ppat.1000274
- (38) Nijmeijer BM, Geijtenbeek TBH. Negative and Positive Selection Pressure During Sexual Transmission of Transmitted Founder HIV-1. *Front Immunol*. 2019 Jul 10;10:1599. doi: 10.3389/fimmu.2019.01599. PMID: 31354736; PMCID: PMC6635476.
- (39) McMichael, A. J., Borrow, P., Tomaras, G. D., Goonetilleke, N., & Haynes, B. F. (2010). The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature reviews. Immunology*, 10(1), 11–23. <https://doi.org/10.1038/nri2674>
- (40) Brechley, Jason M et al. "CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract." *The Journal of experimental medicine* vol. 200,6 (2004): 749-59. doi:10.1084/jem.20040874
- (41) Alter G, Teigen N, Ahern R, Streeck H, Meier A, Rosenberg ES, Altfeld M. Evolution of innate and adaptive effector cell functions during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2007 May 15;195(10):1452-60. doi: 10.1086/513878. Epub 2007 Apr 10. PMID: 17436225.
- (42) Sandler, N., Douek, D. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol* 10, 655–666 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2848>
- (43) Browne E. P. (2020). The Role of Toll-Like Receptors in Retroviral Infection. *Microorganisms*, 8(11), 1787. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111787>
- (44) Lapenta C, Santini SM, Proietti E, Rizza P, Logozzi M, Spada M, Parlato S, Fais S, Pitha PM, Belardelli F. Type I interferon is a powerful inhibitor of in vivo HIV-1 infection and preserves human CD4(+) T cells from virus-induced depletion in SCID mice transplanted with human cells. *Virology*. 1999 Oct 10;263(1):78-88. doi: 10.1006/viro.1999.9869
- (45) Younes, Souheil-Antoine et al. "IL-15 promotes activation and expansion of CD8+ T cells in HIV-1 infection." *The Journal of clinical investigation* vol. 126,7 (2016): 2745-56. doi:10.1172/JCI85996

- (46) Garrido, Carolina et al. "Interleukin-15-Stimulated Natural Killer Cells Clear HIV-1-Infected Cells following Latency Reversal Ex Vivo." *Journal of virology* vol. 92,12 e00235-18. 29 May. 2018, doi:10.1128/JVI.00235-18
- (47) Manganaro, Lara et al. "IL-15 regulates susceptibility of CD4+ T cells to HIV infection." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 115,41 (2018): E9659-E9667. doi:10.1073/pnas.1806695115
- (48) Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D, Trowsdale J, Wilson M, O'Brien SJ, Carrington M. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet.* 2002 Aug;31(4):429-34. doi: 10.1038/ng934.
- (49) Gaudieri S, DeSantis D, McKinnon E, Moore C, Nolan D, Witt CS, Mallal SA, Christiansen FT. Killer immunoglobulin-like receptors and HLA act both independently and synergistically to modify HIV disease progression. *Genes Immun.* 2005 Dec;6(8):683-90. doi: 10.1038/sj.gene.6364256
- (50) Teer, E., Joseph, D. E., Glashoff, R. H., & Faadiel Essop, M. (2021). Monocyte/Macrophage-Mediated Innate Immunity in HIV-1 Infection: From Early Response to Late Dysregulation and Links to Cardiovascular Diseases Onset. *Virologica Sinica*, 36(4), 565–576. doi:10.1007/s12250-020-00332-0
- (51) Martín-Moreno A, Muñoz-Fernández MA. Dendritic Cells, the Double Agent in the War Against HIV-1. *Front Immunol.* 2019;10:2485. Published 2019 Oct 23. doi:10.3389/fimmu.2019.02485
- (52) Patente, T. A., Pinho, M. P., Oliveira, A. A., Evangelista, G. C. M., Bergami-Santos, P. C., & Barbuto, J. A. M. (2019). Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.03176
- (53) Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, Manches O, DaSilva I, Kavanagh DG, Larsson M, Gorelick RJ, Lifson JD, Bhardwaj N. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *J Clin Invest.* 2005 Nov;115(11):3265-75. doi: 10.1172/JCI26032. Epub 2005 Oct 13.
- (54) Lubong Sabado R, Kavanagh DG, Kaufmann DE, Fru K, Babcock E, Rosenberg E, Walker B, Lifson J, Bhardwaj N, Larsson M. In vitro priming recapitulates in vivo HIV-1 specific T cell responses, revealing rapid loss of virus reactive CD4 T cells in acute HIV-1 infection. *PLoS One.* 2009;4(1):e4256. doi: 10.1371/journal.pone.0004256. Epub 2009 Jan 23
- (55) Che KF, Sabado RL, Shankar EM, Tjomsland V, Messmer D, Bhardwaj N, Lifson JD, Larsson M. HIV-1 impairs in vitro priming of naïve T cells and gives rise to contact-dependent suppressor T cells. *Eur J Immunol.* 2010 Aug;40(8):2248-58. doi: 10.1002/eji.201040377
- (56) Granelli-Piperno A, Golebiowska A, Trumfeller C, Siegal FP, Steinman RM. HIV-1-infected monocyte-derived dendritic cells do not undergo maturation but can elicit IL-10 production and T cell regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 May 18;101(20):7669-74. doi: 10.1073/pnas.0402431101. Epub 2004 May 5
- (57) Brenchley, Jason M et al. "CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract." *The Journal of experimental medicine* vol. 200,6 (2004): 749-59. doi:10.1084/jem.20040874
- (58) Doitsh, G., & Greene, W. C. (2016). Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. *Cell host & microbe*, 19(3), 280–291. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.012>
- (59) Busman-Sahay K, Starke CE, Nekorchuk MD, Estes JD. Eliminating HIV reservoirs for a cure: the issue is in the tissue. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021 Jul 1;16(4):200-208. doi: 10.1097/COH.0000000000000688. PMID: 34039843; PMCID: PMC8171814.

- (60) Cuevas, José M et al. "Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo." *PLoS biology* vol. 13,9 e1002251. 16 Sep. 2015, doi:10.1371/journal.pbio.1002251
- (61) Wonderlich, Elizabeth R et al. "HIV immune evasion disruption of antigen presentation by the HIV Nef protein." *Advances in virus research* vol. 80 (2011): 103-27. doi:10.1016/B978-0-12-385987-7.00005-1
- (62) Guha, D., & Ayyavoo, V. (2013). Innate immune evasion strategies by human immunodeficiency virus type 1. *ISRN AIDS*, 2013, 954806. <https://doi.org/10.1155/2013/954806>
- (63) Nijmeijer, B.M., Bermejo-Jambrina, M., Kaptein, T.M. et al. HIV-1 subverts the complement system in semen to enhance viral transmission. *Mucosal Immunol* 14, 743–750 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00376-9>
- (64) Haukoos JS, Rowan SE. Screening for HIV infection. *BMJ*. 2016 Jan 19 (532):i1.
- (65) Duarte G, Gonçalves CV, Marcolin AC, Paschoini MC, Quintana SM, Mussi-Pinhata MM. Teste rápido para detecção da infecção pelo HIV-1 em gestantes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Mar 2001;23 (2).
- (66) Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. *Sex Transm Dis.* 2017 Dec;44(12):739-746.
- (67) Yamazaki S, Kondo M, Sudo K, Ueda T, Fujiwara H, Hasegawa N, Kato S. Qualitative Real-Time PCR Assay for HIV-1 and HIV-2 RNA. *Jpn J Infect Dis.* 2016 Sep 21;69(5):367-72.
- (68) Linström MA, Preiser W, Nkosi NN, Vreede HW, Korsman SNJ, Zemlin AE, van Zyl GU. HIV false positive screening serology due to sample contamination reduced by a dedicated sample and platform in a high prevalence environment. *PLoS One.* 2021 Jan 11;16(1):e0245189.
- (69) Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, Davies MA, Grinsztejn B, Calmy A, Kumarasamy N, Phanuphak P, deBeaudrap P, Vitoria M, Doherty M, Stevens W, Siberry GK. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb;15(2):241-7.
- (70) Polejack L, Seidl EMF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2010;15(Supl. 1):1201-1208.
- (71) Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS Treatment In Brazil: Impacts And Challenges. *HEALTH AFFAIRS* 2009;28(4).
- (72) Rossi SMG, Maluf ECP, Carvalho DS, Ribeiro CEL, Battaglin CRP. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2012;32(2):117–23.
- (73) Colombrini MRC, Lopes MHBM, de Figueiredo RM. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/AIDS. *Rev. esc. enferm. USP.* Dez 2006;40 (4)
- (74) Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. *Rev. enferm. UFPE on line* 2018;12(4):1103-1111
- (75) Ng'uni, Tiza et al. "Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions." *Frontiers in immunology* vol. 11 590780. 28 Oct. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.590780
- (76) Busman-Sahay K, Starke CE, Nekorchuk MD, Estes JD. Eliminating HIV reservoirs for a cure: the issue is in the tissue. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021 Jul 1;16(4):200-208. doi: 10.1097/COH.0000000000000688. PMID: 34039843; PMCID: PMC8171814.

- (77) Hsu, D. C., & Ananworanich, J. (2017). Immune Interventions to Eliminate the HIV Reservoir. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. doi:10.1007/82_2017_70
- (78) Busman-Sahay K, Starke CE, Nekorchuk MD, Estes JD. Eliminating HIV reservoirs for a cure: the issue is in the tissue. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021 Jul 1;16(4):200-208. doi: 10.1097/COH.0000000000000688. PMID: 34039843; PMCID: PMC8171814.
- (79) Ahlenstiel, C. L., Symonds, G., Kent, S. J., & Kelleher, A. D. (2020). Block and Lock HIV Cure Strategies to Control the Latent Reservoir. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. doi:10.3389/fcimb.2020.00424
- (80) Herskovitz, J., Hasan. M., Patel M., Blomberg W., Cohen, J., Machhi J., Shajin F., Lee Mosley R., McMillan J., Kevadiya B., Gendelman. H. W. CRISPR-Cas9 mediated exonic disruption for HIV-1 elimination. *EBioMedicine*, Volume 73,103678, 2021. Disponível online em: <[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00472-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00472-2/fulltext)>
- (81) Masse-Ranson, G., Mouquet, H., & Di Santo, J. P. (2018). Humanized mouse models to study pathophysiology and treatment of HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 13(2), 143–151. doi:10.1097/coh.0000000000000440
- (82) Hatzioannou, T., Evans, D. Animal models for HIV/AIDS research. *Nat Rev Microbiol* 10, 852–867 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2911>
- (83) Kim, K. C., Choi, B.-S., Kim, K.-C., Park, K. H., Lee, H. J., Cho, Y. K., ... Kim, Y. B. (2016). A Simple Mouse Model for the Study of Human Immunodeficiency Virus. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 32(2), 194–202. doi:10.1089/aid.2015.0211
- (84) Monteiro SS, Brigeiro M, Vilella WV, Mora C, Parker R. Desafios do tratamento como prevenção do HIV no Brasil: uma análise a partir da literatura sobre testagem. *Ciênc. saúde colet. mai 2019*;24 (5).
- (85) Sousa LRM, Elias HC, Fernandes NM, Gir E, Reis RK. Knowledge of PEP and PrEP among people living with HIV/aids in Brazil. *BMC Public Health*. 2021 Jan 7;21(1):64.
- (86) Phanuphak N, Gulick RM. HIV treatment and prevention 2019: current standards of care. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020 Jan;15(1):4-12.
- (87) Territo H, Justiz Vaillant AA. HIV Prophylaxis. *StatPearls* 2021 Sep. [Internet].
- (88) Madureira VSF, Trentin M. Da utilização do preservativo masculino à prevenção de DST/aids. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008;13(6):1807-1816.
- (89) German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother*. 2016;43(3):203-222. doi:10.1159/000445852