



HIV/AIDS: avanços e perspectivas das terapias antirretrovirais

HIV/AIDS: Advances and Perspectives of Antiretroviral Therapies

VIH/SIDA: avances y perspectivas de las terapias antirretrovirales

Lorrana Macedo Sobral¹, Yasmin Andrade da Silva¹, Antônio Carlos Melo Lima Filho¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as terapias gerais de tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), destacando os avanços no uso de antirretrovirais e suas implicações na saúde dos pacientes. **Revisão bibliográfica:** O HIV, causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é uma patologia que compromete o sistema imunológico, reduzindo a contagem de células T CD4. Sem tratamento adequado, isso dificulta o combate ao vírus e favorece infecções oportunistas. Originário do vírus da imunodeficiência simia do chimpanzé, o HIV se disseminou globalmente desde o século XIX. Os antirretrovirais são a base do tratamento, melhorando a qualidade de vida dos pacientes ao inibir a replicação viral. Estudos mostram que terapias combinadas são eficazes na supressão do vírus, embora desafios como a adesão ao tratamento e a resistência viral persistam. O desenvolvimento contínuo de novos medicamentos e a adaptação das terapias existentes são cruciais para o manejo efetivo da doença. **Considerações finais:** O tratamento do HIV com antirretrovirais revolucionou o prognóstico da doença, transformando-a de uma sentença de morte em uma condição crônica gerenciável. No entanto, é essencial manter esforços de pesquisa para aprimorar os tratamentos, garantir a adesão dos pacientes e enfrentar a resistência aos medicamentos. A educação e o suporte contínuo são vitais para o sucesso dessas terapias.

Palavras-chave: HIV, Antirretrovirais, AIDS, Tratamento.

ABSTRACT

Aims: To analyze general therapies for the treatment of the Human Immunodeficiency Virus (HIV), highlighting advances in the use of antiretrovirals and their implications for patients' health. **Literature review:** HIV, which causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), is a pathology that compromises the immune system, reducing the CD4 T cell count. Without adequate treatment, this makes it difficult to fight the virus and favors opportunistic infections. Originating from the chimpanzee simian immunodeficiency virus, HIV has spread globally since the 19th century. Antiretrovirals are the basis of treatment, improving patients' quality of life by inhibiting viral replication. Studies show that combination therapies are effective in suppressing the virus, although challenges such as treatment adherence and viral resistance persist. The continued development of new medicines and adaptation of existing therapies are crucial for effective disease management. **Final considerations:** HIV treatment with antiretrovirals has revolutionized the prognosis of the disease, transforming it from a death sentence into a manageable chronic condition. However, it is essential to maintain research efforts to improve treatments, ensure patient adherence and address drug resistance. Education and ongoing support are vital to the success of these therapies.

Keywords: HIV, Antiretrovirals, AIDS, Treatment.

RESUMEN

Objetivo: Analizar terapias generales para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), resaltando los avances en el uso de antirretrovirales y sus implicaciones para la salud de los pacientes. **Revisión de la literatura:** El VIH, causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es una patología que compromete el sistema inmunológico, reduciendo el recuento de células T CD4. Sin un

¹ Universidade CEUMA, Imperatriz - MA.

tratamiento adecuado, esto dificulta la lucha contra el virus y favorece las infecciones oportunistas. Originado a partir del virus de inmunodeficiencia de los simios chimpancés, el VIH se ha extendido por todo el mundo desde el siglo XIX. Los antirretrovirales son la base del tratamiento y mejoran la calidad de vida de los pacientes al inhibir la replicación viral. Los estudios muestran que las terapias combinadas son efectivas para suprimir el virus, aunque persisten desafíos como la adherencia al tratamiento y la resistencia viral. El desarrollo continuo de nuevos medicamentos y la adaptación de las terapias existentes son cruciales para una gestión eficaz de las enfermedades. **Consideraciones finales:** El tratamiento del VIH con antirretrovirales ha revolucionado el pronóstico de la enfermedad, transformándola de una sentencia de muerte a una condición crónica manejable. Sin embargo, es esencial mantener los esfuerzos de investigación para mejorar los tratamientos, garantizar la adherencia de los pacientes y abordar la resistencia a los medicamentos. La educación y el apoyo continuo son vitales para el éxito de estas terapias.

Palabras clave: VIH, Antirretrovirales, SIDA, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), uma patologia associada à redução da atividade do sistema imune. Quando o acompanhamento e tratamento do paciente não são realizados, há redução na contagem de células TCD4, fato que dificulta no combate a esse vírus e viabiliza outras doenças oportunistas. Consequentemente, a mesma está associada a quadros clínicos complicados e risco de morte. Estudos sugerem que o vírus originou-se a partir do vírus da imunodeficiência simia do chimpanzé *Pan troglodytes troglodytes* (Ptt), espécie oriunda da África Central. Em meados do século XIX, o vírus HIV se disseminou pela África e mundo (DEEKS S, et al., 2015).

Ao entrar em contato com o vírus, são necessárias cerca de duas a quatro semanas para desenvolvimento de sinais e sintomas iniciais. Entretanto, devido a sintomatologia ser parecida com as causadas pela gripe, acabam sendo despercebidos pelo indivíduo. Dentre os principais sinais e sintomas iniciais destacam-se a febre, fadiga, dor de garganta, dores musculares, irritação na pele, suor noturno, úlceras na boca, gânglios linfáticos inchados e arrepios. Na fase de latência clínica, a doença é assintomática ou oligossintomática, uma vez que o vírus continua se multiplicando de forma controlada (PINTO NETO LFS, et al., 2021).

Em continuidade, caso não seja realizado o tratamento, neste estágio o indivíduo possui sobrevivência de 10 a 15 anos, evoluindo para o estágio mais crítico da doença. Nesta última fase, o sistema imunológico torna-se totalmente debilitado, sendo observada a perda de peso involuntária, diarreia com duração maior que uma semana, cansaço extremo, manchas por várias partes do corpo e predisposição a infecções gerais, quadro característico da AIDS (DEEKS S, et al., 2015; PINTO NETO LFS, et al., 2021).

No Brasil, o primeiro caso de HIV notificado foi registrado em São Paulo, no ano de 1980, porém antes disso já existiam relatos de casos na África Central, Haiti e nos Estados Unidos por volta dos anos de 1977 e 1978. Nos dias atuais, o Brasil conta com mais de um milhão de pessoas infectadas, com grande percentual em homens. Estima-se que o HIV tenha infectado mais de 75 milhões de pessoas no mundo, esses casos já ultrapassam os 37 milhões de indivíduos. Segundo dados publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), estimam-se que entre 1980 a 2019 o índice de mortalidade por AIDS tenha sido de quase 400 mil casos.

Além disso, ele pode se associar a outros vírus, ocorrendo assim uma co-infecção viral, como entre COVID-19 e HIV, em que compartilham a mesma célula primariamente afetada que são os linfócitos, há também a co-infecção de TBM-HIV, em que portadores do HIV possuem maior suscetibilidade para o desenvolvimento da meningite tuberculosa e também há a co-infecção pelo vírus da hepatite B e o HIV, em que aumenta todas as causas de mortalidade relacionada ao fígado em indivíduos que têm essa dupla infecção (BATU DT, et al., 2023; PURMOHAMAD A, et al., 2021; WYLES DL, 2019)

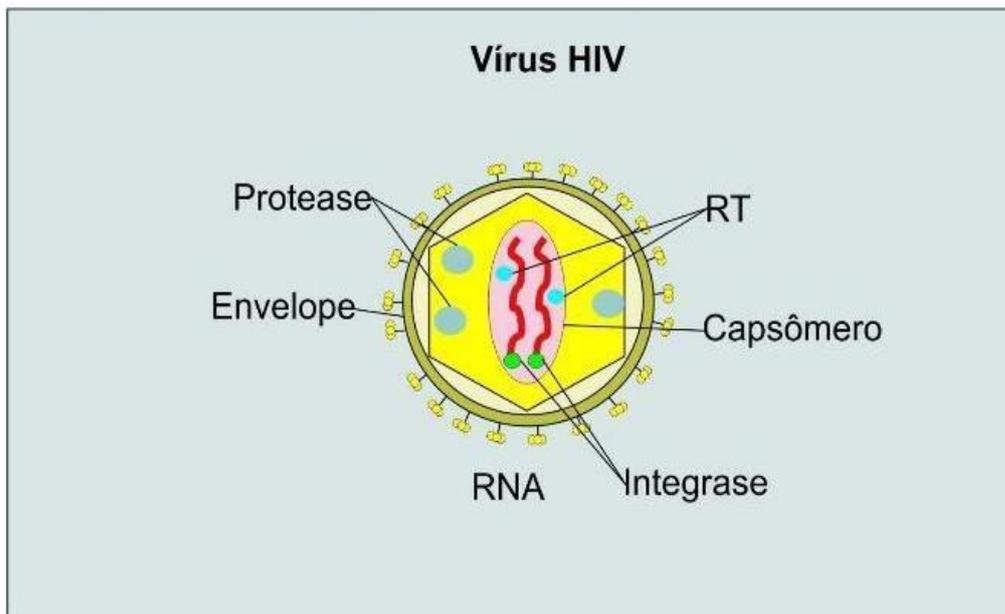
Assim, ao entrar em contato com o vírus do HIV, seja por via de contaminação direta ou indireta, o corpo humano não consegue eliminá-lo do organismo, fato que acarreta numa infecção pelo resto da vida. Mesmo diante do avanço tecnológico, entendimento da patogênese e novas terapias para diversas infecções virais, atualmente, ainda não há cura para a infecção pelo HIV. A pesquisa por novas terapias medicamentosas e vacinas que promovem o controle da carga viral e que auxiliam na manutenção da saúde do paciente é de extrema importância para a saúde pública em todo o mundo, uma vez que aumenta-se a expectativa de vida e redução das complicações mais graves pelo HIV (DEEKS S, et al., 2015).

Logo, apesar de ser um vírus conhecido há mais de quatro décadas, a sua complexidade e a forma como ele atua no corpo humano dificultam a criação de uma vacina/fármaco que de fato promova a cura completa. O vírus possui inúmeras variantes, consegue se multiplicar rapidamente, vive em um estado de latência dentro das células e vai se despertando aos poucos, resultando em uma forma trabalhosa de ser removido do organismo. Assim, em vista do exposto acima, este artigo apresenta uma revisão das principais terapias medicamentosas existentes, bem como novos estudos com vacinas e fármacos que estão em fase clínica de estudo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O vírus HIV possui em sua estrutura, diversas moléculas que o auxiliam no seu desenvolvimento e proliferação (Figura 1). Para tanto, o vírus HIV conta tanto com proteínas estruturais quanto com proteínas funcionais, além de um envelope viral que protege o genoma do tipo RNA. Este envelope é constituído por uma bicamada lipídica e por proteínas de envelope (Env), glicoproteínas 41 (gp41) e 120 (gp120). Internamente, além do RNA de fita simples, existem a proteína de matriz (p17) e nucleocapsídeo (p7) além de enzimas, como a transcriptase reversa, protease e integrase, que funcionam de forma essencial para a replicação viral (MASENGA SK, et al., 2023).

Figura 1 - Estrutura e enzimas virais.



Legenda: Protease hidrolisam as recém cadeias de proteínas em determinados pontos; RT (transcriptase reversa) transcreve o RNA viral em DNA viral; Integrase funde o DNA viral ao DNA da célula; Envelope permite que ocorra o brotamento dos vírus; Capsômero protege o material genético do vírus.

Nota: Imagem criada no Corel Draw®.

Fonte: Sobral LM, et al., 2024, baseado em: Masenga SK, et al., 2023; Batu DT, et al., 2023; Purmohamad A, et al., 2021; Wyles DL, 2019.

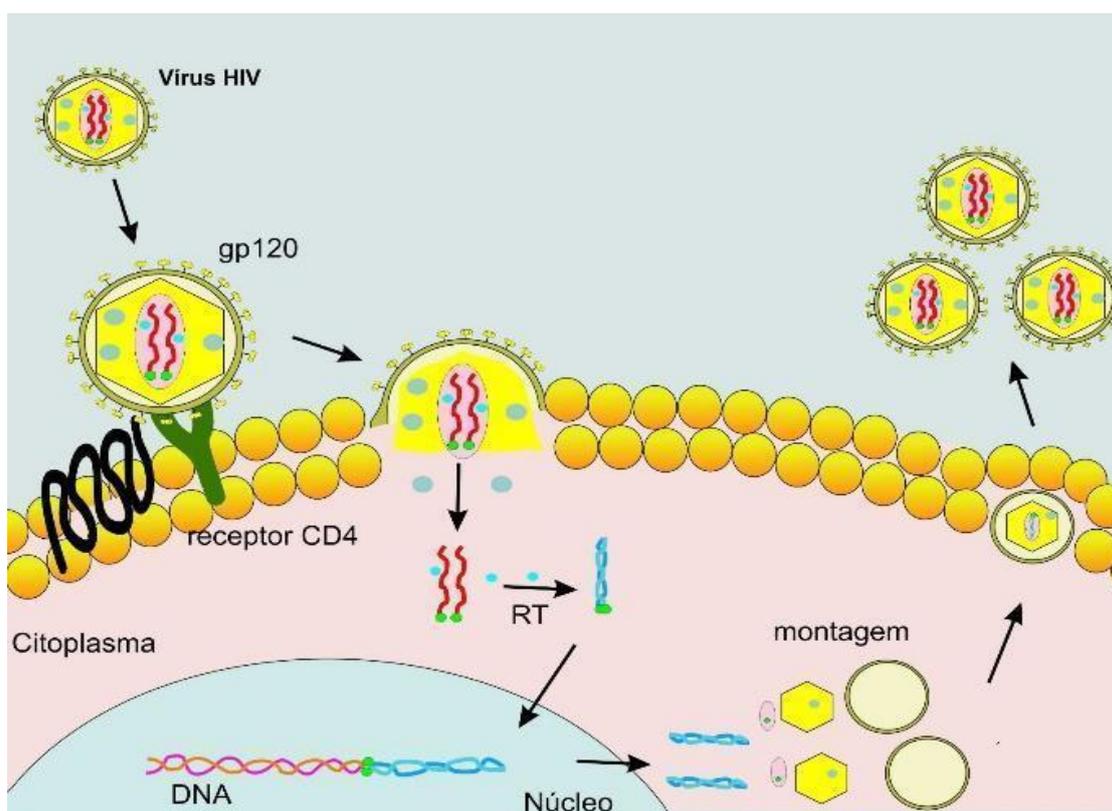
O HIV pode infectar o indivíduo através do sexo sem preservativo, transfusão de sangue contaminado, infecção por perfuro-cortantes, compartilhamento de seringas ou via congênita. Logo após adentrar no corpo humano, o vírus infecta células de defesa humana para dar início ao seu ciclo reprodutivo (**Figura 2**). A primeira fase deste ciclo tem como objetivo invadir os linfócitos TCD4 por meio da interação do vírus com receptores de superfície celulares, como receptor CC-quimiocina 5 (CCR5) e receptor CD4. Assim, há adesão do vírus da gp120, que se liga ao receptor CD4 dos linfócitos. Ao final, o envelope do vírus se funde à membrana do linfócito (RAMBAUT A, et al., 2004).

A ligação inicial do co-receptor das cepas R5 da proteína viral Env gera a exposição da subunidade gp41, já as cepas X4 dessa mesma proteína estão associadas a casos mais avançados da infecção. Essas proteínas agem no intuito de fundir as membranas viral e celular por meio de alterações na sua conformação (PURMOHAMAD A, et al., 2021; WYLES DL, 2019).

Em seguida, o material genético viral é transformado em DNA, por meio da enzima transcriptase reversa, sendo a enzima integrase responsável por integrar o DNA viral recém sintetizado ao DNA da célula invadida. No núcleo o capsídeo do HIV se desprende e fará interação com a nucleoporina 153, que atuará como local de acoplamento de uma carioferina importadora que irá facilitar a importação nuclear do complexo nucleoproteico viral. Com isso, a maquinaria de tradução do linfócito passa a produzir RNAm viral, que irá de encontro ao ribossomo iniciando a produção de proteínas virais (MCLAREN PJ e FELLAY J, 2021; GOMEZ C e HOPE TJ, 2005).

Por fim, a protease viral irá agir cortando as cadeias de proteínas recém sintetizadas, originando novas partículas na etapa de montagem, que são liberadas por brotamento em busca de outros linfócitos para repetir o ciclo (FERGUSON MR, et al., 2002).

Figura 2 – Mecanismo de replicação viral.



Legenda: De início o vírus HIV entra em contato com a célula que será infectada e por meio da glicoproteína gp120 a sua entrada é facilitada. O seu material genético adentra a célula CD4 e a enzima transcriptase reversa produz um DNA a partir do RNA viral. O novo DNA viral se acopla ao DNA da célula hospedeira, após isso novos RNA viral e proteínas serão produzidos, na qual passará por um processo de montagem de novos vírus, e depois de maduro o HIV é liberado e está pronto para infectar novos hospedeiros.

Nota: Imagem criada no Corel Draw®.

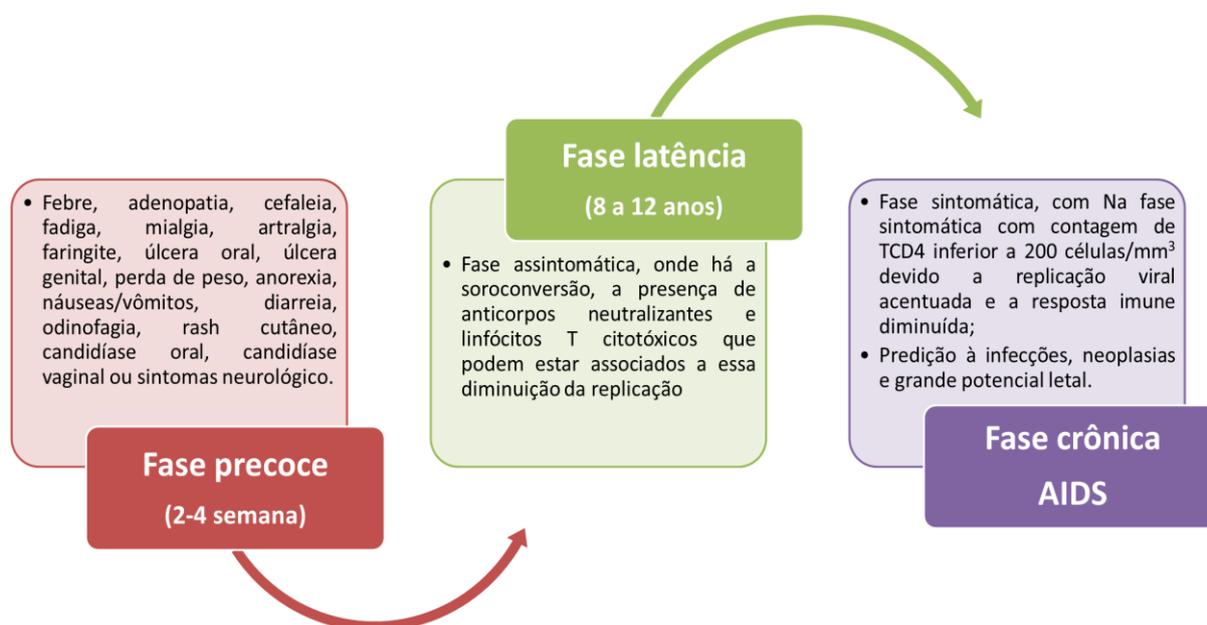
Fonte: Sobral LM, et al., 2024, baseado em: Gomez C e Hope TJ, 2005; Rambaut A, et al., 2004; Ferguson MR, et al., 2002.

De acordo com o estágio de infecção do hospedeiro, têm-se diferentes fases de manifestações clínicas do HIV (**Figura 3**). A fase precoce é um período agudo da doença surgindo entre a 2ª e 4ª semana após entrar em contato com o vírus, sendo caracterizado pela presença da síndrome retroviral aguda, com a presença ou

história recente de mais de três sintomas como febre, adenopatia, cefaleia, fadiga, mialgia, artralgia, faringite, úlcera oral, úlcera genital, perda de peso, anorexia, náuseas/vômitos, diarreia, odinofagia, rash cutâneo, candidíase oral, candidíase vaginal ou sintomas neurológico. Pode ser classificada de acordo com sua gravidade e risco de vida. Nela há ainda uma grande replicação viral, com presença de disseminação linfática e visceral e diminuição de TCD4 (AZEVEDO SSD, et al., 2022; HART TA, et al., 2021; LORETO S e AZEVEDO-PEREIRA JM, 2012;)

No segundo estágio se tem um período mais assintomático, chamado de latência clínica. Os vírus continuam a se multiplicar, mas em níveis reduzidos comparado à fase precoce e passam a habitar dentro das células de forma latente, desenvolvendo os reservatórios virais. Nesse estágio há a soroconversão, a presença de anticorpos neutralizantes e linfócitos T citotóxicos que podem estar associados a essa diminuição da replicação e esse estágio pode durar em média 8 a 12 anos. Caso não seja realizado o diagnóstico e tratamento adequado com antirretrovirais, a infecção pelo HIV avança para a AIDS em 10 anos ou mais. Na fase sintomática, que seria o terceiro estágio, devido a contagem de TCD4 inferior a 200 células/mm³, a replicação viral será bem mais acentuada e a resposta imune diminuída, predispondo o indivíduo a infecções, neoplasias e grande potencial letal (GOODSELL DS, 2015; LORETO S e AZEVEDO-PEREIRA JM, 2012; TÖZSÉR J, et al., 2003).

Figura 3 – Fases clínicas do desenvolvimento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), com suas principais apresentações clínicas.



Nota: Imagem criada no Powerpoint®.

Fonte: Sobral LM, et al., 2024, baseado em: Brasil, 2020.

Embora ainda não exista um medicamento eficaz que promova a cura total da pessoa infectada, sabe-se que a terapia antirretroviral (TARV) auxilia no controle da carga viral por meio do antagonismo da progressão do ciclo. O tratamento torna-se mais eficaz quando feito em associação de dois ou mais medicamentos, sendo conhecida como terapia antirretroviral combinada. A partir do momento que houve a implantação dos medicamentos que auxiliam no tratamento do HIV, o Sistema Único de Saúde (SUS) compra e disponibiliza a TARV com uma diversidade de fármacos que podem ser administrados individualmente ou em uma combinação, variando no modo de uso e concentração (BRASIL, 2022 e SORIANO V, et al., 2020).

De forma geral, os antirretrovirais atuam inibindo proteínas ou partes estruturais do vírus, impedindo o ciclo viral. Os medicamentos são agrupados em inibidores de entrada, inibidores para a transcriptase reversa, inibidores da integrase, inibidores de protease, inibidores de fixação e de pós fixação (BEKKER LG, et al., 2023). O **Quadro 1** apresenta os principais exemplos de medicamentos utilizados para o combate à infecção pelo HIV, bem como o seu ano de descoberta e mecanismo de ação.

Quadro 1 – Principais fármacos antirretrovirais e seu mecanismo de ação.

Fármaco/Ano	Mecanismo de ação	Referências
Abacavir (1999)	Inibe a enzima transcriptase reversa	FERNANDEZ JVB E MUNIR A, 2024
Atazanavir (2003)	Inibe a enzima protease	CHOI J, et al., 2024
Dolutegravir (2013)	Inibe a enzima integrase	OMBAJO LA, et al., 2023
Efavirenz (1998)	Age no DNA viral	YEE J e PREUSS CV, 2024
Enfuvirtida (1996)	Impede a entrada do vírus nas células	MORANGUINHO I, et al 2023
Etravirina (2008)	Inibe a enzima transcriptase reversa	PATIÑO ESCARCINA JE, et al., 2023
Lamivudina (1995)	Inibe a enzima transcriptase reversa	TAYLOR K, et al., 2024
Lopinavir + Ritonavir (2000 e 1996)	Inibe a enzima protease	SALIM M, et al., 2023
Nevirapina (1996)	Inibe a enzima transcriptase reversa	REHMAN N e NGUYEN H, 2023
Raltegravir (2011)	Inibe a enzima transcriptase reversa	AKCORA-YILDIZ D, et al., 2023
Ritonavir (2013)	Inibe a enzima protease	TALHA B e DHAMOON AS, 2023
Tenofovir (2001)	Inibe a replicação viral	SHIVAKUMAR YM, et al., 2023
Tenofovir + Emtricitabina (2001 e 2003)	Inibe a enzima transcriptase reversa	RAMGOPAL MN, et al., 2023
Zidovudina (1987)	Inibe a enzima transcriptase reversa	EDWARDS Z, et al., 2024

Fonte: Sobral LM, et al., 2024.

Historicamente, o primeiro fármaco antirretroviral foi criado no ano de 1987 pelo laboratório GlaxoSmithKline, o zidovudina com o nome comercial de Retrovir. Ele age inibindo a capacidade da enzima transcriptase reversa, interferindo diretamente no ciclo de vida viral, de modo que consegue se incorporar no DNA viral recém produzido no lugar da timidina, assim como também atua como um terminador da cadeia do DNA viral (MASENGA SK, 2023; VANANGAMUDI M, et al, 2023; EDWARDS Z, et al., 2024).

Além do tratamento para infectados, há também a terapia de profilaxia pré-exposição, que é utilizada em pessoas de grupos de risco ainda não infectados, ela teve início no Brasil em 2017, ofertada de modo gratuito fornecida pelas esferas governamentais por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS). Ela é baseada no uso de fumarato de tenofovir desoproxila que apresenta boa eficácia, contudo, devido a lesão renal e perda da densidade mineral óssea, levaram ao desenvolvimento do tenofovir alafenamida. Novos estudos buscam combinar estas terapias com a emtricitabina (MULLER JT e AL KHALILI Y, 2023; SILVEIRA PPS, et al., 2022).

É necessário destacar que o grupo de risco está em vulnerabilidade devido à soma de diversos fatores socioeconômicos, políticos e sociais tais como: acesso à informação de qualidade, garantias de direitos humanos e apoio jurídico-político, condições de pobreza, crenças religiosas, entre outros. Esses fatores citados, embora não sejam controlados individualmente, tem sua influência nas práticas e comportamentos dos indivíduos em relação à exposição à infecção, portanto, devem ser considerados ao se analisar a sua vulnerabilidade e indicação para uso da terapia de profilaxia pré-exposição (RAMBAUT A, et al., 2004; FERGUSON MR, et al., 2002).

Além desses, no ano de 2021, a agência de regulamentação Americana FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso do primeiro antirretroviral injetável que pode ser usado como Profilaxia Pré-Exposição (PREP), chamado de cabotegravir. Ele age por meio da sua ligação ao sítio ativo da integrase, bloqueando a integração do DNA do vírus ao da célula hospedeira. No entanto, de forma rara, este medicamento mostrou que se criava resistência ao inibidor da integrase e agora ele está sendo testado para ser usado como um implante subdérmico ou adesivo de microagulhamento aplicado topicamente, com uma farmacocinética ainda maior e em uma nova preparação, estando em fases iniciais no processo de desenvolvimento clínico (LANDOVITZ RJ, et al, 2023; AZEVEDO SSD, et al., 2022).

A associação de injeções intramusculares de cabotegravir e rilpivirina é bem tolerável, uma vez que a rilpivirina age como um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, entretanto, devido a riscos de falha virológica e resistência ao medicamento, o tratamento não foi totalmente eficaz. O lenacapavir é um fármaco de uso profilático, comercializado como Sunlenca (Gilead Sciences). Ele é o primeiro fármaco de uma nova classe chamada de inibidores do capsídeo do HIV, sendo utilizado em associação a outros medicamentos na TARV (LANDOVITZ RJ, et al, 2023; TUAN J E OGBUAGU O, 2023).

Na busca por um tratamento de cura definitiva para o HIV, novos estudos trazem o desenvolvimento de vacinas para indução de anticorpos e imunidade via linfócitos T contra o vírus. Estudos mostram que os anticorpos neutralizantes são induzidos de forma natural no organismo após um tempo de infecção pelo HIV e quando usados na transferência de imunidade passiva, protegem da infecção viral (FRATTARI GS, et al., 2023; SOK D E BURTON DR, 2018).

Diversos são os desafios associados ao desenvolvimento de uma vacina. Dentre eles, a busca de um antígeno capaz de levar a produção de anticorpos neutralizantes é um dos principais problemas. Tal ação foi possível com o vírus SARS-CoV-2 causador da COVID-19, entretanto, cada vírus se comporta de uma forma diferente. Além disso, a alta taxa de mutações e recombinações durante a replicação viral são fatores limitantes para produção de uma vacina. O HIV possui 4 grupos em sua composição M (principal), O (outlier), N (não-M/não-O) e P (pendente). O grupo M é subdividido em 9 subtipos denotados pelas letras A, B, C, D, F, G, H, J e K. No continente africano, cerca de 10 a 20 % das pessoas infectadas apresentam mais de um subtipo, resultando em um número de recombinações significativas (NG'UNI T, et al., 2020).

O HIV tem vários mecanismos para evasão das respostas imunes, sendo os mecanismos mais relevantes a diminuição da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e II e a produção de anticorpos não neutralizantes. A produção de anticorpos não neutralizantes acontece por meio de mutações na glicoproteína viral gp120, resultando na produção de anticorpos incapazes de bloquear a entrada do vírus. Somado a isso, esses anticorpos podem facilitar a desregulação de células imunes, diminuindo a citotoxicidade e fagocitose das células que sofreram infecção (CHEN B, 2019).

Em vista destes aspectos, a descoberta dos anticorpos amplamente neutralizantes do HIV (bNAbs) foi de grande importância para as pesquisas atuais. Esses anticorpos podem ser gerados durante a infecção natural, porém não são produzidos por todos os indivíduos, mas, em algumas vezes, quando a infecção está em um estado crônico, eles podem ser observados. Os bNAbs isolados dos indivíduos portadores do vírus, permitiu a identificação de antígenos do HIV capazes de induzir esses anticorpos, sendo um dos principais alvos a proteína spike que compreende três gp10s e três gp41s ligados de modo não covalentes, encontrados no envelope do HIV. No entanto, são necessários mais estudos no desenvolvimento destas vacinas, visto que o vírus consegue produzir alterações nessas proteínas de envelope desviando a ação dos anticorpos, além de possuir uma proteção de glicano que recobre a superfície do trîmero do envelope (FRATTARI GS, et al., 2023; CASKEY M, 2020).

As vacinas utilizando o mRNA também foram alvo de estudo e tiveram resultados promissores. O mRNA que codifica a glicoproteína do a proteína Env, em junção com a proteína estrutural do antígeno específico do grupo do HIV (Gag) foram encapsulados em uma nanopartícula lipídica. Tal partícula tem ação similar ao vírus e expressou o envelope do HIV (Env), resultando na produção de anticorpos amplamente neutralizantes (TARRÉS-FREIXAS F, et al., 2024).

Atualmente, existem 3 vacinas de mRNA que estão sendo testadas em ensaios clínicos de fase I, que tem como objetivo integrar o mRNA a imunógenos como o oligômero eOD-GT8 preparado para estimular anticorpos neutralizantes da linha germinativa CD4bs ou então, integrar o mRNA a trimeros do envelope viral nativos que induzam respostas neutralizantes potentes. Caso haja uma resposta positiva, elas passarão para novas fases de testes e novos imunógenos serão associados, a fim de desenvolver uma resposta imune adaptativa equilibrada. Os principais desafios para o desenvolvimento de uma vacina de mRNA consiste principalmente do logístico, uma vez que possui um perfil termoestável e custos elevados, dificultando a entrada nos países em desenvolvimento (TARRÉS-FREIXAS F, et al., 2024; MOLINOS-ALBERT LM, et al., 2023; MORRIS L, 2021).

Além do estudo para o desenvolvimento de uma vacina, existe também a possibilidade de cura no transplante de medula óssea usando um doador resistente ao HIV. O sucesso para este método consiste em doadores homocigotos para a mutação CCR5 32, que se caracteriza por uma deleção de 32 pares de bases no gene CCR5. Tal mutação é capaz de tornar as células hospedeiras resistentes à entrada viral. No entanto, além dos riscos desse procedimento, existe a dificuldade no encontro dos doadores com genótipos homocigotos, assim como a toxicidade do transplante de células-tronco alogênicas. O primeiro paciente curado foi o Timothy Brown e após o sucesso na cura, ficou conhecido como paciente de Berlim. Este tratamento não deve ser um tratamento primário, contudo, ele evidenciou que através do transplante de células é possível se alcançar a cura e criar resistência ao HIV (BOESECKE C, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a descoberta do vírus HIV e a descrição da infecção causada por ele, os pesquisadores ainda procuram uma cura definitiva para a doença. Ainda hoje existem muitos desafios persistentes no enfrentamento do HIV/AIDS, sendo a busca contínua por tratamentos eficazes e uma possível cura a mais difícil delas. É importante destacar que as terapias antirretrovirais disponíveis no mercado são de extrema importância para controle da carga viral e prolongamento da vida dos pacientes. Além disso, novas terapias como a profilaxia pré-exposição, o transplante de medula óssea e vacina contra o HIV, são potenciais abordagens para alcançar uma cura definitiva. Atualmente, já existem relatos de casos considerados como curados. No entanto, são reconhecidos os desafios e as limitações que ainda enfrentam-se nesse processo, sublinhando a importância da colaboração contínua entre cientistas, profissionais de saúde e comunidades afetadas.

REFERÊNCIAS

1. AKCORA-YILDIZ D, et al. HIV-1 integrase inhibitor raltegravir promotes DNA damage-induced apoptosis in multiple myeloma. *Chem Biol Drug Des.* 2023;102(2):262-270.
2. AZEVEDO SSD, et al. HIV-1 Diversity and Drug Resistance in Treatment-Naïve Children and Adolescents from Rio de Janeiro, Brazil. *Viruses.* 2022;14(8):1761.
3. BATU, DT, et al. Co-infection dynamics of COVID-19 and HIV/AIDS. *Scientific Reports,* 2023; 13, 18437.
4. BEKKER LG, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers,* 2023; 17;9(1):42.
5. BOESECKE C. Stem cells in HIV infection. *J Perinat Med.,* 2022; 51(6):757-758.
6. BRASIL. TERAPIA DO SUS, Ministério da Saúde, Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hiv-aids/tratamento>
7. BRASIL. Manual do Ministérios da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <https://www.aids.gov.br>. Acesso em: 24 de fevereiro de 2024.
8. CASKEY M. Broadly neutralizing antibodies for the treatment and prevention of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS,* 2020;15(1):49-55.
9. CHEN B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends in Microbiology,* 2019; 27(10), 878-891.
10. CHOI J, et al. Atazanavir. 2024. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*]
11. DEEKS S, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1, 15035.
12. EDWARDS Z, et al. Zidovudine. 2023 Jun 5. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*
13. FERGUSON MR, et al. HIV-1 replication cycle. *Clin Lab Med,* 2002; 22: 611-35.
14. FERNANDEZ JVB, MUNIR A. Abacavir. 2024; In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*

15. FRATTARI GS, et al. Broadly neutralizing antibodies for HIV treatment and cure approaches. *Curr Opin HIV AIDS.*, 2023;18(4):157-163.
16. GOMEZ C, HOPE TJ. The ins and outs of HIV replication. *Cell Microbiol.*, 2005; 7, 621-6.
17. GOODSSELL DS. Illustrations of the HIV life cycle. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2015; 389:243-52.
18. HART TA, et al. Prevalence of HIV and sexually transmitted and blood-borne infections, and related preventive and risk behaviours, among gay, bisexual and other men who have sex with men in Montreal, Toronto and Vancouver: results from the Engage Study. *Can J Public Health.* 2021;112(6):1020-1029.
19. LANDOVITZ RJ, et al. Prevention, treatment and cure of HIV infection. *Nat Rev Microbiol.*, 2023; 10:657-670.
20. LORETO S, AZEVEDO-PEREIRA JM. A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmaceutica Portuguesa*, 2012; 1(2).
21. MASENGA SK, et al. HIV-Host Cell Interactions. *Cells*, 2023; 12:1351.
22. MCLAREN PJ, FELLAY J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet.*, 2021; 22, 645–657.
23. MOLINOS-ALBERT LM, et al. Anti-V1/V3-glycan broadly HIV-1 neutralizing antibodies in a post-treatment controller. *Cell Host Microbe*, 2023; 31(8):1275-1287.e8.
24. MORANGUINHO I, ET AL. Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds. *Int J Mol Sci.*, 2023;24(6):5905.
25. MORRIS L. mRNA vaccines offer hope for HIV. *Nat Med.*, 2021; 12, 2082–2084.
26. MULLER JT, AL KHALILI Y. Emtricitabine. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
27. NG'UNI T., et al. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11, 590780.
28. OMBAJO LA, et al. Second-Line Switch to Dolutegravir for Treatment of HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023;388(25):2349-2359.
29. PATIÑO ESCARCINA JE, et al. Long-term outcomes of highly experienced people with HIV undergoing salvage therapy with raltegravir. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35407.
30. PINTO NETO LFS, et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. *Epidemiol Serv Saúde.* 2021;30(spe1):e2020588.
31. PURMOHAMAD A ET al. HIV-Tuberculous Meningitis Co-Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol.*, 2021; 22: 960-968.
32. RAMBAUT A, et al. The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet.*, 2004; 5, 52–61.
33. RAMGOPAL MN, et al. Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2023;10(9):e566-e577.
34. REHMAN N, NGUYEN H. Nevirapine. 2023 Jun 5. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
35. SALIM M, et al. Implications of the Digestion of Milk-Based Formulations for the Solubilization of Lopinavir/Ritonavir in a Combination Therapy. *Mol Pharm.* 2023; 20(4):2256-2265.
36. SHIVAKUMAR YM, et al. Tenofovir-Induced Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients: A Systematic Review. *Cureus.*, 2023;15(9):e45787.
37. SILVEIRA PPS, et al. Uso da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) como PREVENÇÃO COMBINADA na contenção da disseminação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em grupos de risco. *Revista Eletrônica Acervo*, 2022.
38. SOK D, BURTON DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nat Immunol.*, 2018; 19, 1179–1188.
39. SORIANO V, et al. Long-acting antiretroviral therapy. *Nat. Mater.*, 2020; 19, 826–827.
40. TALHA B, DHAMOON AS. Ritonavir. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
41. TARRÉS-FREIXAS F, et al.. Nucleic Acid Vaccines Encoding Proteins and Virus-like Particles for HIV Prevention. *Vaccines (Basel)*, 2024; 12(3):298.
42. TAYLOR K, et al. Lamivudine. 2023 Jan 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
43. TÖZSÉR J. Stages of HIV replication and targets for therapeutic intervention. *Curr Top Med Chem.*, 2003; 3(13):1447-57.
44. TUAN J, OGBUAGU O. Lenacapavir: a twice-yearly treatment for adults with multidrug-resistant HIV infection and limited treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 2023; 21(6):565-570.
45. VANANGAMUDI M, et al. Strategies in the Design and Development of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs). *Viruses*, 2023;15(10):1992.
46. WYLES DL. Antiretroviral Effects on HBV/HIV Co-infection and the Natural History of Liver Disease. *Epub*, 2019; 23, 473-486.
47. YEE J, PREUSS CV. Efavirenz. 2023 Mar 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.