

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ÁGATA FERNANDA TENÓRIO DE ARAÚJO  
JANDYSON BARBOSA DA SILVA  
LUCAS GEORGE SILVA

**A RELAÇÃO ENTRE A MUTAÇÃO CCR5 $\Delta$ 32 E  
OS CASOS DE REMISSÃO A LONGO PRAZO DO  
HIV**

RECIFE/2022

**ÁGATA FERNANDA TENÓRIO DE ARAÚJO**

**JANDYSON BARBOSA DA SILVA**

**LUCAS GEORGE SILVA**

**A RELAÇÃO ENTRE A MUTAÇÃO CCR5 $\Delta$ 32 E OS CASOS DE REMISSÃO  
A LONGO PRAZO DO HIV**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do  
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como  
parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

A662r Araújo, Ágata Fernanda Tenório de  
A relação entre a mutação CCR5 $\Delta$ 32 e os casos de remissão a longo  
prazo do hiv. / Ágata Fernanda Tenório de Araújo, Jandyson Barbosa da  
Silva, Lucas George Silva. Recife: O Autor, 2022.  
42 p.  
Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto.  
Trabalho De Conclusão De Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Biomedicina, 2022.  
Inclui Referências.  
1. AIDS. 2. Leucemia. 3. MutaçãoCCR5 $\Delta$ 32. 4. Células tronco. I. Silva,  
Jandyson Barbosa da. II. Silva, Lucas George. III. Centro Universitário  
Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 616-071

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos aos nossos familiares e amigos que tanto nos apoiaram no decorrer da formação.

Aos colegas de curso que sempre nos ajudaram a superar todas as dificuldades.

Ao Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto pela paciência e dedicação que tem nos orientado durante esse árduo e importante momento das nossas vidas.

*“Quando o homem compreende sua realidade, pode levantar hipóteses sobre o desafio dessa realidade e procurar soluções. Assim, pode transformá-la e com seu trabalho pode criar um mundo próprio: seu eu e suas circunstâncias.”*

(Paulo Freire)

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivo apontar relações entre a mutação CCR5 $\Delta$ 32 e os casos de remissão total do HIV em humanos. Identificar os fatores que influenciaram no desaparecimento do vírus nos pacientes. Informar a gravidade epidemiológica do HIV na sociedade, bem como a importância da prevenção e do diagnóstico precoce. Especificar tipos de tratamentos e prevenções existentes. Enfatizando como o HIV, bem como sua patologia AIDS, afetam drasticamente a qualidade de vida no mundo todo. Tendo em vista que as campanhas de prevenção não são suficientes para conscientizar a população da importância do uso da camisinha e das profilaxias pré e pós exposição, disponíveis no SUS. Baseando-se em arquivos científicos encontrados em sites como *Scielo*, *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network* e Google Acadêmico foram observadas características específicas em comum com os 3 casos existentes de remissão a longo prazo do HIV como o fato de sofrerem Leucemias e Linfomas e receberem células com uma mutação específica chamada CCR5 $\Delta$ 32, a qual impede a infecção do vírus nos linfócitos TCD4+. Também foram encontradas diferenças entre os pacientes, como a primeira mulher que teve sua remissão após receber células-tronco do cordão umbilical com o objetivo de fornecer reconstituição sanguínea a longo prazo após altas doses de quimioterapia. Foi observado que mesmo para pacientes apenas parcialmente compatíveis as células do cordão umbilical podem ser usadas com sucesso resultando no tratamento eficaz de leucemias.

**Palavras-chave:** AIDS; Leucemia; Mutação CCR5 $\Delta$ 32; Células Tronco; TCD4+;

## ABSTRACT

This work aims to point out relationships between the CCR5 $\Delta$ 32 mutation and cases of total HIV remission in humans. Identify the factors that influenced the disappearance of the virus in patients. Inform the epidemiological severity of HIV in society, as well as the importance of prevention and early diagnosis. Specify types of existing treatments and preventions. Emphasizing how HIV, as well as its AIDS pathology, drastically affect the quality of life worldwide. Bearing in mind that prevention campaigns are not enough to make the population aware of the importance of using condoms and pre- and post-exposure prophylaxis, available in the SUS. Based on scientific files found on sites such as *Scielo*, *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network* and Google Scholar, specific characteristics in common with the 3 existing cases of long-term remission of HIV were observed, such as the fact that they suffered Leukemias and Lymphomas and receive cells with a specific mutation called CCR5 $\Delta$ 32, which prevents virus infection in CD4+ T lymphocytes. Differences were also found between patients, such as the first woman who had her remission after receiving stem cells from the umbilical cord with provide long-term blood replenishment after high-dose chemotherapy. It has been observed that even for only partially matched patients umbilical cord cells can be used successfully resulting in the effective treatment of leukemias.

**Keywords:** AIDS; Leukemia; Mutation CCR5 $\Delta$ 32; Stem cells; TCD4+;

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do HIV.....	12
Figura 2 – Reprodução do HIV.....	13
Figura 3 – Sequência de proteínas para ligação do HIV na célula.....	16
Figura 4 – Presença e ausência do correceptor CCR5.....	18
Figura 5 – Transplante de células tronco com CCR5 $\Delta$ 32.....	18

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Comparação da infecção pelo HIV 1 e HIV 2 .....	14
--	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	08
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	10
2.1 <i>Objetivo geral</i> .....	10
2.2 <i>Objetivos específicos</i> .....	10
<b>3 REFERENCIAL TEORICO</b> .....	11
3.1 <i>Contexto histórico</i> .....	11
3.2 <i>Morfologia do vírus</i> .....	11
3.3 <i>Infecção pelo HIV</i> .....	12
3.4 <i>Diferenças do HIV-1 e HIV-2</i> .....	13
3.5 <i>Tratamento Antirretroviral</i> .....	15
3.6 <i>Profilaxias</i> .....	17
3.7 <i>Mutação CCR5<math>\Delta</math>32</i> .....	17
<b>3.8 Casos de remissão a longo prazo do HIV</b> .....	19
3.8.1 <i>Paciente de Berlim</i> .....	19
3.8.2 <i>Paciente de Londres</i> .....	20
3.8.3 <i>Paciente dos EUA</i> .....	20
<b>3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO</b> .....	21
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	22

## 1 INTRODUÇÃO

No fim da década de 1970 foram identificados os primeiros casos de HIV, ocorridos nos Estados Unidos e no continente Africano, o qual foi o ponto de origem do vírus em meados de 1950. Com grande similaridade ao SIV (Vírus da Imunodeficiência Símia) presente em primatas, especula-se que a caça e o consumo de carne infectada podem ter gerado uma mutação, permitindo que o vírus infectasse os humanos e causasse patologias (ANJOS, 2013).

O HIV é um retrovírus de gênero Lentivírus com características físico-químicas da família *Retroviridae*. Com a característica morfológica exclusiva sendo um nucleoide cilíndrico no vírion. Há dois tipos de agentes etiológicos da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), o HIV-1 e HIV-2. Diferenciam-se em parâmetros de patogenicidade, dispersão, transmissão, resistência às drogas e evolução da doença (ROSA., et al 2013).

O vírus se encontra no sangue, saliva, lágrimas, secreções e leite materno. Podendo ser transmitido através das relações sexuais, contato com sangue infectado e em transmissões verticais como amamentação ou parto. A infecção pelo sexo é 70% mais frequente pelo reto, devido a diferenças entre a mucosa vaginal e retal (CORREIA, 2018).

Provoca o mau funcionamento crônico e progressivo das funções imunológicas do organismo afetando os linfócitos T CD4+ responsáveis por memorizar, reconhecer e destruir organismos estranhos. Alterando a capacidade de defesa e fazendo com que o corpo fique propício a infecções, cânceres e alterações que podem ser letais, desenvolvendo a (AIDS) (JUNIOR; CIOSAK, 2018).

A infecção pelo HIV requer que seu complexo proteico (gp120+gp41) se ligue aos receptores CD4 e correceptores CCR5/CXCR4. O HIV-1 possui cepas que utilizam o correceptor CCR5 (cepas 5R) responsáveis pelas infecções mais graves da doença, já as cepas que utilizam o correceptor CXCR4(X4) tem uma evolução mais rápida da doença (DANIEL., et al 2019).

A terapia antirretroviral (TARV) é o principal meio de tratamento do HIV/AIDS, promovendo aos pacientes uma sobrevida que se aproxima da média mundial da população geral. Houveram vários aprimoramentos nas terapias, nomeadas de TARV dupla que é a combinação de 2 antirretrovirais e TARV tríplice utilizando 3 antirretrovirais, sendo a mais eficaz. Essa variedade possibilitou a melhora dos resultados nos tratamentos (ROSSI., et al 2012).

Em 1996 o Brasil promulga a lei federal 9.313 a qual disponibiliza através do Sistema Único de Saúde (SUS) a terapia antirretroviral. Contribuindo significativamente para a redução de mortalidade e internamento por HIV/AIDS. O SUS possui 21 medicamentos para a TARV, distribuídos em 5 classes de fármacos distintos: ITRN, ITRNN, IP, INI e Inibidor da CCR5. A escolha da prescrição se dá através de esquemas terapêuticos feitos a partir de combinações de mais de um fármaco, proporcionando a redução das cópias virais e aumento de linfócitos T CD4, restaurando a imunidade (BROJAN., et al 2019).

Foram observados alguns casos onde indivíduos que entraram em contato com o HIV-1 não eram infectados e seus linfócitos TCD4+ possuíam alta resistência a infecção in vitro. Estudos mostraram que era causado por uma mutação no gene responsável pelo receptor CCR5 chamada de delta 32 (CCR5 $\Delta$ 32). Ocasionalmente na deleção de 32 pares de base que geram uma proteína diferente, incapaz de ser detectada pelo vírus na superfície da célula. Indivíduos heterozigotos para  $\Delta$ 32 possuem uma mínima expressão dos receptores, já homozigotos tem ausência total desses receptores (TEMPAKU; FILHO, 2014).

Nas últimas décadas houveram apenas 3 casos de remissão total do vírus, chamados de “O paciente de Berlim”, “O paciente de Londres” (CHRISTOPHER e KIEM., 2019) e a mais recente, uma mulher dos EUA (BRYSON., 2022). Todos os casos envolviam o transplante de células tronco de pacientes portadores da mutação  $\Delta$ 32 para o tratamento de malignidade hematológica. Sendo um tratamento inviável para larga escala o objetivo do estudo é viabilizar uma forma de diminuir a expressão CCR5 nos linfócitos T (SOUZA., et al 2012).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 *Objetivo geral*

Nosso objetivo geral é identificar os efeitos que a mutação CCR5 $\Delta$ 32 causa em infectados pelo HIV e como isso pôde ser replicado em pessoas não portadoras da mutação.

### 2.2 *Objetivos específicos.*

- Ampliar o conhecimento sobre o HIV causador da AIDS, levando em consideração estudos relacionados ao tratamento;
- Relacionar os três casos existentes de remissão a logo prazo do HIV, obtendo informações relevantes sobre os efeitos da mutação CCR5 $\Delta$ 2 sobre a infecção;
- Evidenciar como a transfusão de células troncos com a mutação CCR5 $\Delta$ 2 para pessoas portadoras de LMA em conjunto com o HIV pode significar novos métodos de tratamentos voltados para a AIDS.

### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### *3.1 Contexto Histórico*

No início da década de 1980 houveram as primeiras investigações sobre o agente etiológico da AIDS, os médicos e pesquisadores Luc Montagnier e Robert Charles Gallos juntamente com suas equipes isolaram pela primeira vez o HIV possibilitando o diagnóstico laboratorial e o início dos tratamentos com antirretrovirais (FERNANDES; BRUNS, 2021).

A teoria mais aceitável sobre sua origem é a mutação do vírus SIV (Vírus da Imunodeficiência Símia) que é de natureza benigna nos primatas, esse vírus foi introduzido na população humana através do consumo da carne contaminada desses animais (ANJOS, 2013).

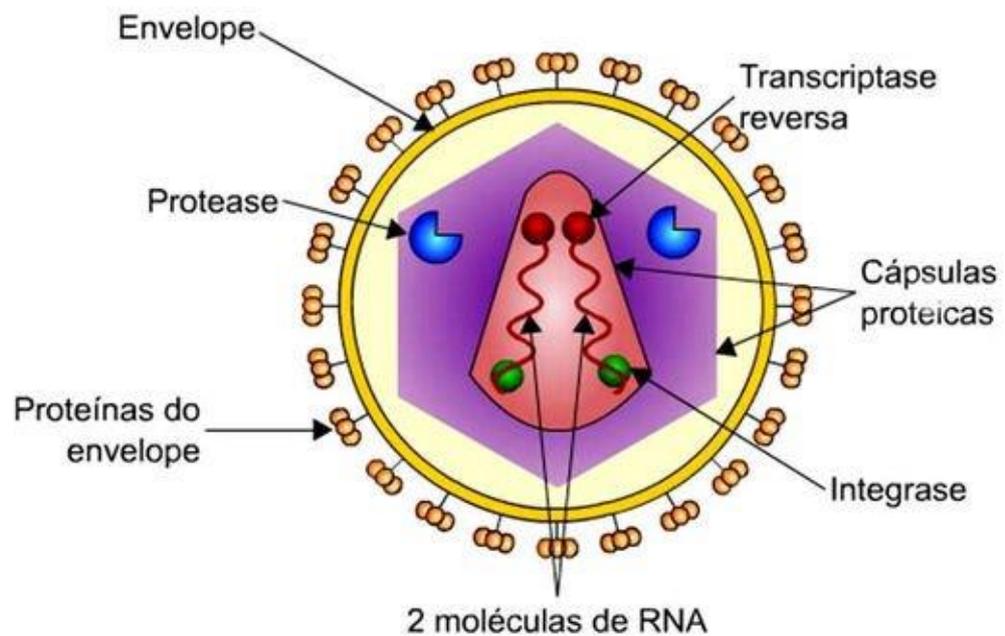
Em todo o mundo houveram apenas 3 casos de cura, os chamados Paciente de Berlim no ano de 2006, Paciente de Londres em 2016 e mais recentemente uma mulher dos EUA em 2022 (BRYSON., 2022). Todos os casos foram inicialmente diagnosticados com HIV e posteriormente com alguma patologia maligna sanguínea, o que resultou na necessidade de transplante de medula óssea. Os doadores dessa medula tinham uma mutação rara chamada CCR5 $\Delta$ 32. (PETERSON; KIEM, 2019)

#### *3.2 Morfologia do HIV*

O HIV (vírus da imunodeficiência humana) pertence ao grupo de vírus de ação lenta chamados Lentivírus, sua família é a Retroviridae composta por vírus de RNA fita simples positivo, subfamília Orthoretrovirinae que são envelopados e se multiplicam através da transcrição reversa. A partir de diferenças genéticas e nos antígenos virais o HIV possui o tipo 1 e o tipo 2 (SEITZ, 2016).

O HIV-1 é o principal agente etiológico por trás da atual pandemia, já o HIV-2 é muito menos virulento e prevalece apenas na África ocidental. Ambos compartilham 40% de similaridade. Medindo cerca de 80 a 100 nm o HIV possui envelope lipoproteico esférico, capsídeo cilíndrico e genoma composto de duas fitas simples de RNA linear. O vírus possui uma série de genes estruturais e de acessórios que codificam tipos de proteínas como componentes estruturais para o capsídeo, envelope viral. Tais proteínas também influenciam em efetividade viral e controle das partículas infecciosas, transporte do RNA para o núcleo da célula hospedeira, expressão gênica e liberação de novos vírions (FERREIRA., et al 2010).

Fig. 1 Estrutura do HIV



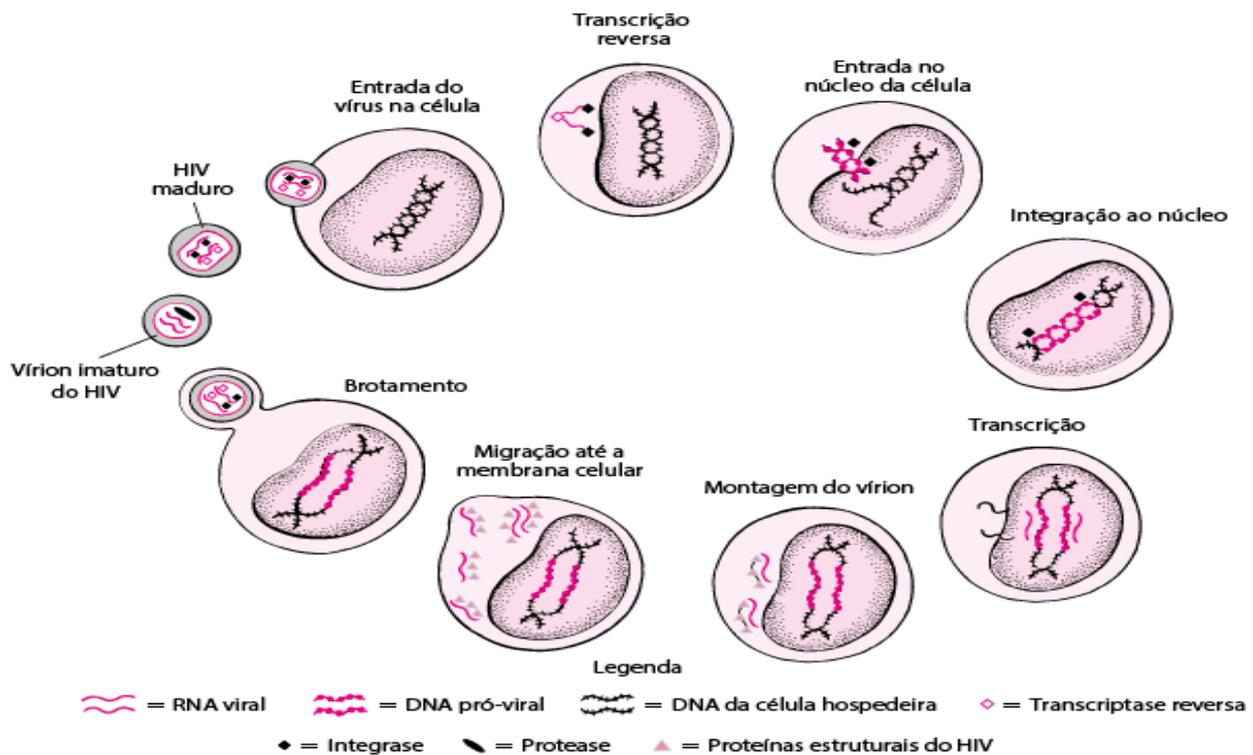
Fonte: <https://www.todamateria.com.br/hiv/>

### 3.3 Infecção pelo HIV

O vírus invade o sistema imunológico a partir das principais células de defesa do organismo chamadas de linfócitos T que possuem receptores CD4. A partir daí o vírus passa a habitar o tecido do sistema reticuloendotelial principalmente os linfonodos, onde ha um aumento da presença do vírus no sangue periférico resultando na destruição massiva dos linfócitos TCD4 (BARBOZA; SOUZA, 2007)

A reprodução acontece quando o vírus se liga a membrana dos linfócitos TCD4, liberando seu RNA e a enzima transcriptase reversa responsável pela fabricação do RNA viral. O DNA da célula saudável é assimilado no núcleo pelo RNA viral resultando em RNA Pró-viral o qual forma o RNA mensageiro que possui o código genético do vírus. Esse RNA vai até o citoplasma onde produzem os vírions, que saem das células como novos HIV prontos para infectarem outras células (MAGALHÃES et al., 2014)

Fig. 2 Reprodução do HIV



Fonte: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/ciclo-de-vida-simplificado-do-hiv>

### *3.4 Diferenças do HIV-1 e HIV-2*

As principais diferenças entre o HIV-1 e HIV-2 se dão por uma série de fatores como distribuição geográfica onde o HIV-1 tem presença global já o HIV-2 é limitado a África ocidental e antigas colônias portuguesas. Também se diferem pela transmissão sexual e vertical sendo o HIV-1 mais infeccioso, tempo em estágio assintomático onde o HIV-2 permanece por mais tempo, carga de RNA de plasma e infectividade onde o HIV-1 é muito mais intenso e transmissível. As respostas dos linfócitos TCD4+ também divergem de um tipo para o outro onde a contagem com vírus indetectável do HIV-1 é menor em relação ao tipo 2, a resposta dessas células é menor e mais diferenciado do que o tipo 2, ativação imunológica e morte de células é maior no tipo 1 (VIDYA et al., 2017).

Tabela 1: Comparação entre a infecção do HIV-1 e HIV-2

**Comparação da infecção pelo HIV-1 e hiv-2.**

	<b>Vírus da imunodeficiência humana (Hiv)-1</b>	<b>HIV-2</b>
<b>Significância epidemiológica e clínica entre infecção pelo HIV-1 e Hiv-2</b>		
Distribuição geográfica	Global	Confinado à África Ocidental com spread limitado; também relatado em antigas colônias portuguesas, como Angola, Moçambique e Brasil, e em partes da Índia
Transmissão heterossexual	Modo sexual de transmissão é maior	Taxa cinco vezes menor que o HIV-1
Transmissão vertical	Transmissão mãe para filho é maior	Taxa 20 a 30 vezes menor que o HIV-1
Duração do estágio assintomático	O tempo para desenvolver a síndrome da deficiência imunológica adquirida (AIDS) varia, variando de alguns meses a muitos anos, com um tempo médio estimado de 9,8 anos	Maior duração, variando de 10 a 25 anos
Doença clínica	Se não tratada, cerca de metade das pessoas infectadas pelo HIV-1 desenvolverão AIDS dentro de 10 anos	86-95% das pessoas infectadas pelo HIV-2 são não-progressos de longo prazo
Carga de DNA proviral	Semelhante	Semelhante
Carga de RNA de plasma	Maior	Significativamente menor que o HIV-1
Cinética de replicação viral	Maior replicação e 100 vezes mais ajuste	Replicação transitória e menos ajuste
Infectividade e forma física de transmissão	Similar e 100 vezes mais apto	Semelhante e menos apto
Uso de co-receptor	Usa CXCR4 e CCR5	Utiliza uma gama de co-receptores, incluindo CCR1, CCR2, CCR3, CXCR6, BOB, CCR5 e CXCR4
<b>Respostas de células T CD4+ entre infecção por Hiv-1 e Hiv-2</b>		
Contagem de células T CD4+	Menor em comparação com o HIV-2 com carga viral indetectável, mas semelhante ao HIV-2 com maior carga viral	Maior no HIV-2 com carga viral indetectável e semelhante ao HIV-1 com maior carga viral
Resposta de células T CD4+	Menor capacidade proliferativa e polifuncionalidade, e maior diferenciação	Melhor capacidade proliferativa, mais polifuncionalidade e menor diferenciação
Função tímica	O HIV-1 pode se replicar eficientemente no tecido do timo. Nenhuma correlação com a taxa de perda de células T CD4+	O HIV-2 é capaz de infectar o timo humano, mas isso está associado à replicação viral limitada. Correlaciona-se com taxas mais baixas de célula T CD4+
Produção de citocinas	Células produtoras de interleucina (IL)-2 e IL-4 diminuem à medida que a doença progride	Células produtoras de IL-2 e IL-4 melhor preservadas. Expressões de células produtoras de IL-2 e IFN $\gamma$ são mais
Expressão cd57-CD4+ de células T	Menos frequentemente visto	Mais células CD57- são vistas
Nível de ativação de células T CD4+	Correlação positiva entre o nível de lipopolissacarídeo (LPS) e as citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IFN- $\gamma$	Correlação negativa entre nível de LPS e citocinas pró-inflamatórias em indivíduos hiv-2 com VL indetectável
Suscetibilidade ao SAMHD1	As células mielóides são refratárias à infecção viral	Presença de Vpx permite infecção viral de células mielóides através da degradação do SAMHD1
Ativação imunológica e apoptose de células T	Maior ativação imunológica e mais apoptose	Menos ativação imunológica e menos apoptose de células T

Fonte: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00580/full>

### 3.5 Tratamento Antiretroviral

O início do tratamento se baseia na contagem de linfócitos TCD4 que definem a progressão da infecção, é recomendado começar o tratamento a partir de <500 células/mm<sup>3</sup> com acompanhamento da quantidade de linfócitos a cada 4 meses. A falha virológica acontece quando há uma permanência da carga viral após 6 meses de tratamento, resultado de falha na adesão do tratamento, resistência da carga viral ou tratamento pouco potente. Após exame de genotipagem com a função de identificar as características genéticas do paciente é desenvolvido um esquema de TARV específico ao paciente para solucionar esse problema (CABRAL, 2014)

O uso dos medicamentos antiretrovirais é o principal meio de tratamento para infectados pelo HIV aumentando o tempo e a qualidade de vida dos pacientes. Distúrbios metabólicos que causam diarreia, náusea, insuficiência renal, reações adversas do sistema nervoso central e vários outros efeitos descritos pelos pacientes são a principal causa de baixa adesão ao tratamento. Outros fatores também são levados em conta como número de pílulas, comorbidades, nível escolar e de renda, condições crônicas, etc (SOUZA et al., 2018)

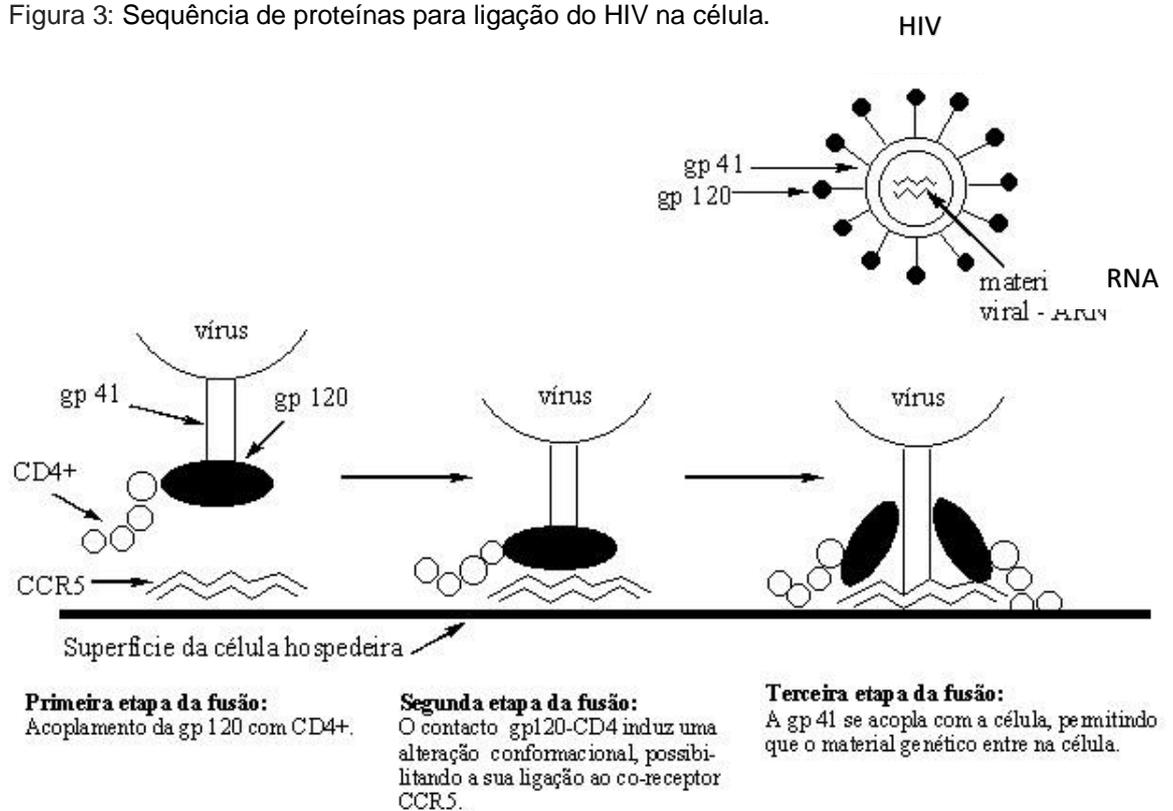
Os ARVs estão divididos em 5 classes distintas: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN), Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores da integrase (INI), inibidores de fusão (IF) e os antagonistas de CCR5. A classe ITRN se liga a cadeia de RNA usada para replicação do HIV tornando-a defeituosa e impedindo a multiplicação do vírus. Os ITRNNs também afetam a replicação do vírus através do bloqueio da transcriptase reversa. A classe IP tem ação direta na enzima protease viral, impedindo a enzima de se ligar e maturar a partícula viral. Possuem uma barreira genética mais firme necessitando de menos acúmulo de mutações em comparação aos ITRN e ITRNN. (SOUZA et al., 2018)

Segundo Souza (2005) os IFs impedem a ligação da célula viral com a do hospedeiro agindo diretamente no complexo gp120-gp41 que, com a ajuda de moléculas de adesão, se liga ao receptor CD4 dos linfócitos e outras células

do sistema imune. Esse contato do gp120-CD4 causa uma alteração capaz de criar uma segunda ligação com o receptor CCR5/CXCR4 permitindo a ligação também do complexo gp41.

Os antagonistas de CCR5 é o único ARV sem efeito direto no vírus. A ligação inicial da gp120 proveniente do vírus ao receptor CD4 da célula do hospedeiro produz uma alteração conformacional na gp41 formando a segunda ligação ao correceptor de quimiocina que é essencial para liberação do material genético. Esse ARV funciona a partir do bloqueio do correceptor de quimiocina presente na membrana celular do infectado (CABRAL, 2014)

Figura 3: Sequência de proteínas para ligação do HIV na célula.



Fonte: [https://www2.dbd.pucrio.br/pergamum/tesesabertas/0912337\\_2011\\_cap\\_1.pdf](https://www2.dbd.pucrio.br/pergamum/tesesabertas/0912337_2011_cap_1.pdf)

### 3.6 Profilaxias

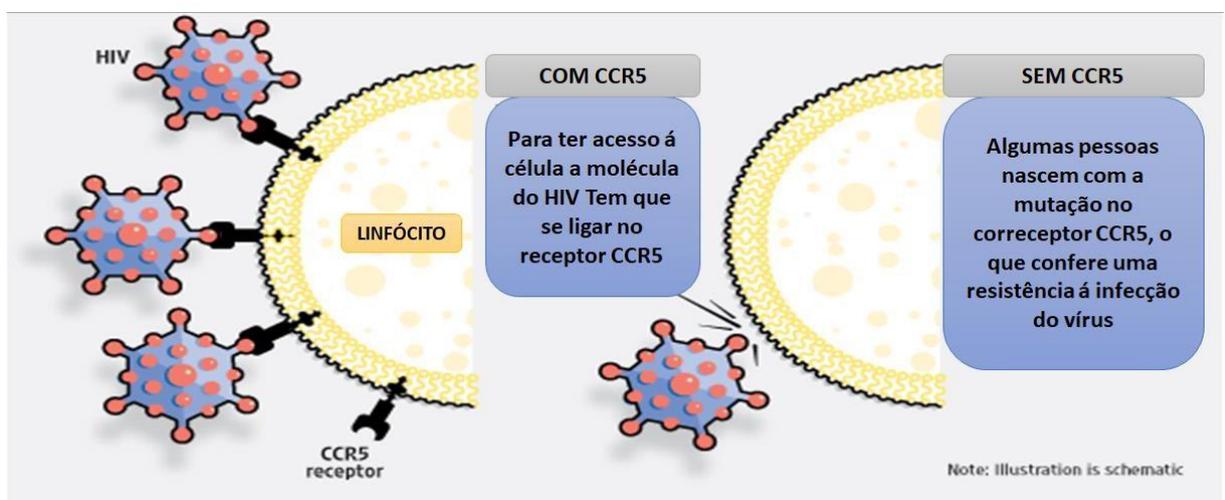
Segundo estudos clínicos a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) demonstrou uma taxa de redução de 92% a 100% no risco de infecção por HIV. Ela consiste na combinação de dois medicamentos, o fumerato de tenofovir desproxila e a emtricitabina em uso diário juntamente com acompanhamento clínico trimestral, testes de HIV e ISTs e exames das funções renais e hepáticas (MATOS et al., 2021)

A Profilaxia Pós-Exposição (PEP) utiliza ARVs para prevenir a infecção crônica pelo HIV, é recomendada para qualquer pessoa que passe por exposição ao vírus e consiste na combinação de 4 medicamentos, dois INTR e dois IP. É recomendado o início do tratamento em até 72 horas após a exposição pois o HIV se multiplica inicialmente nas células dendríticas da pele e mucosa, após esse intervalo o vírus alcança os vasos linfáticos e a PEP não será mais eficaz, deve ter a duração de 28 dias com exames sendo solicitados periodicamente (CARNEIRO e ELIAS, 2018)

### 3.7 Mutação CCR5 $\Delta$ 32

O gene CCR5 é responsável por codificar os receptores CCR5 que é um dos principais utilizados pelo HIV, tem controle sobre a evolução da doença e é envolvido no processo de inflamação. Na mutação  $\Delta$ 32 desse receptor onde há a deleção de 32 pares de bases na região responsável por codificar o CCR5 apresentando uma proteína não funcional causando uma mudança na leitura afetando a região de quimiocina CCR5. A proteína mutada contém 215 aminoácidos, já o alelo selvagem possui 352, formando uma proteína defeituosa que se torna indetectável pelo vírus. É uma mutação autossômica recessiva onde heterozigotos têm uma redução do seu receptor, já nos homozigotos há ausência total do receptor CCR5. (DA SILVA et al., 2019)

Figura 4: Presença e ausência do correceptor CCR5

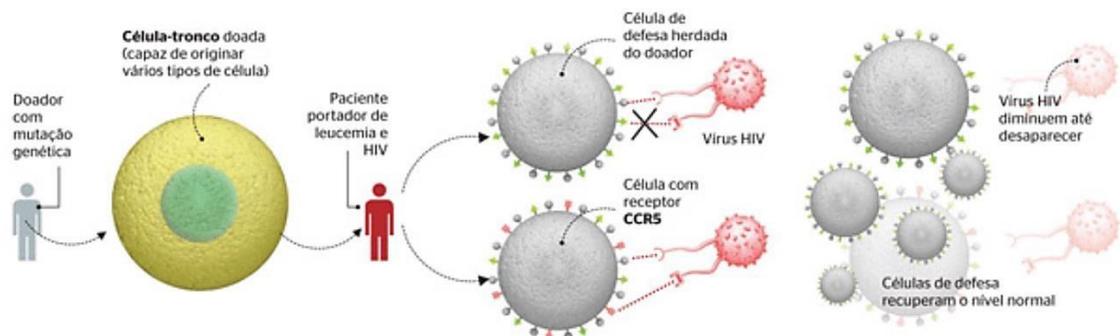


Fonte: [http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais\\_simposio/arquivos\\_up/documentos/artigos/f69dfca5dcd0646af5c53fbfc61a3e86.pdf](http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/f69dfca5dcd0646af5c53fbfc61a3e86.pdf)

Há uma alteração na fase de leitura durante a tradução que afeta as 3 últimas regiões transmembranares do receptor, onde ocorre a ligação da proteína G responsável por tradução de sinal celular prejudicando a entrada do vírus para o meio intracelular. A mutação tem origem no nordeste da Europa o que faz com que a maioria dos retentores sejam caucasianos (TEMPAKU e FILHO., 2014)

Pacientes acometidos pelo HIV acabam desenvolvendo patologias que podem ou não ter ligação com o vírus, muitas delas são neoplasias malignas sanguíneas como Leucemias e linfoma de Hodgkin. A transfusão de doador homozigoto  $\Delta 32$  para pacientes com HIV foi estudada e houveram resultados positivos para essa medida terapêutica, podendo haver remissão da carga viral sem tratamento com antirretrovirais (SILVA et al., 2019)

Figura 5: Ilustração do procedimento experimental envolvendo o transplante de células-tronco de doador com a mutação genética CCR5 delta-32.



Fonte: Dispositivos experimentais para a cura do HIV: os casos de Berlim e Londres OLIVEIRA 2022

### 3.8 Casos de remissão a longo prazo do HIV em humanos

#### 3.8.1 Paciente de Berlim

Segundo Souza e colaboradores (2012) um homem estadunidense chamado Timothy Ray Brown que residia em Berlim foi diagnosticado com HIV-1 em 1995, sob TARV composto de Efavirens, Emtricitabine e Tenofovir até o ano de 2002 livre de carga viral. Ele foi identificado como portador da cepa viral

R5. Em 2006 foi diagnosticado com LMA, sendo necessário tratamento por transplante de células-tronco.

O tratamento foi feito em duas etapas: na primeira houve a consolidação da terapia onde o paciente desenvolveu toxicidade renal e hepática necessitando a suspensão da TARV, após 3 meses sua carga viral ficou indetectável. Porém ele ainda tinha LMA então foi necessário mais transplante de células-tronco, de 80 doadores compatíveis 62 eram genotipados para a mutação CCR5 $\Delta$ 32, e desses apenas 1 era homozigoto para esse alelo (SOUZA et al., 2012).

Oliveira (2022) identificou que o Dr. Gero Hütter, responsável pelo tratamento, descobriu em um artigo que essa mutação conferia resistência natural ao HIV-1. Após um intenso processo de quimioterapia e radioterapia para abrir espaço as novas células, que também precisou de medicamentos imunossupressores para evitar rejeição, o transplante foi realizado em 2007 e encorajado por seu médico, Timothy interrompeu o uso dos TARV.

Meses após o transplante o HIV já não era mais detectável em seu corpo, ele estava fazendo exercícios físicos e ganhando massa muscular, até que uma pneumonia denunciou a volta da LMA. Ele foi submetido a um novo transplante do mesmo doador que não ocorreu tão bem quanto o primeiro. Timothy ficou paralisado e quase cego após uma biópsia no cérebro, foram necessários 6 anos para que ele voltasse a andar e falar novamente (OLIVEIRA, 2022).

Após 20 meses do segundo transplante o paciente encontrava-se totalmente ausente de carga viral mesmo após a interrupção da TARV, os linfócitos do paciente foram eliminados e em 2 anos os derivados do doador já com a mutação CCR5 $\Delta$ 32 estavam em valor normal. O seguimento clínico desse paciente sugeriu uma possível cura da infecção (SOUZA et al., 2012).

### *3.8.2 O paciente de Londres*

Em 2003 o venezuelano residente em Londres Adam Castillejo foi diagnosticado com HIV. No ano de 2011, depois de fazer alguns exames ele recebeu a notícia de que tinha Linfoma de Hodgkin. Após alguns anos difíceis de quimioterapia e sem sucesso no tratamento do seu câncer, foi sugerido um

transplante de células-tronco. Após algumas buscas na internet ele conheceu o Dr. Ian Gabriel, que logo identificou um doador que carregava a mutação CCR5 $\Delta$ 32. Em 2016 Adam recebeu o transplante porém, diferente de Timothy, a quimioterapia foi menos agressiva e ele não interrompeu os ATRs. Com o sucesso do transplante as células do paciente foram totalmente substituídas pelas células resistentes. Em 2017 Adam interrompeu o TARV e após testes foi observado a ausência de HIV funcional no seu sangue e mesmo após 28 meses o nível do vírus seguiu indetectável (SOUZA et al., 2012).

### *3.8.3 Paciente dos EUA*

No ano de 2013 uma mulher residente dos EUA foi diagnosticada com o HIV seguido do diagnóstico de Leucemia em 2017. Ainda em 2017 ela foi tratada para LMA e HIV ao mesmo tempo num experimento chefiado pela Dr. Yvonne Bryson. Nesse caso foi utilizado o sangue do cordão umbilical de um recém-nascido portador da mutação CCR5 $\Delta$ 32 o qual tem maior capacidade de se adaptar ao novo hospedeiro em comparação ao transplante comum. Após 3 anos ela parou com a TARV e 14 meses depois foi constatado a ausência de células do HIV nos seu organismo configurando uma remissão a longo prazo. (BRYSON., 2022).

### 3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de revisão bibliográfica com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema, disponíveis em sites e revistas como: *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network (IMPAACT)*, Google acadêmico, entre os anos de 2005 a 2022. Utilizando as seguintes palavras e expressões chaves: **1. HIV 2. CCR5Δ32 3. Linfócitos TCD4 4. Remissão a longo prazo. Sem restrição de idiomas.** O estudo foi conduzido no primeiro semestre de 2021. Como critério de inclusão foram utilizados artigos com abordagem sobre a importância da assistência médica e biomédica frente a infecção pelo HIV e suas intervenções e como critério de exclusão artigos duplicados e os que não estavam em consonância com o tema.

## 5 RESULTADO E DISCUSSÃO

O trabalho foi baseado em 25 artigos de diferentes autores onde selecionamos 6 artigos que melhor se encaixam na temática.

Título	Citação	Ano de Publicação	Objetivos	Resultados encontrados
Revisão sistematizada da literatura científica nacional acerca da história do HIV/AIDS.	FERNANDES et al	2021	Apresentar a história do HIV/AIDS baseando-se na literatura nacional.	No início da década de 80 o HIV já mostrava seus primeiros sinais, iniciando uma corrida para a formulação das respostas acerca do vírus. Robert Charles Gallo e Luc Montagnier foram os primeiros a identificar o agente etiológico da AIDS abrindo as portas para os primeiros tipos de tratamentos com antirretrovirais. Na década seguinte os avanços se deram pela substituição dos tratamentos monoterápicos pela terapia combinada, aumentando a sua eficácia.

<p>HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas</p>	<p>FERREIRA et al</p>	<p>2010</p>	<p>Detalhar os aspectos do vírus, sua replicação, os fármacos usados nas terapias abordando o uso de produtos naturais baseados em plantas com o objetivo de aumentar a aderência e a eficácia do tratamento.</p>	<p>Possui envelope lipoproteico, capsídeo cilíndrico e 2 fitas simples de RNA. Na infecção o vírion se liga principalmente na superfície dos linfócitos cd4, mas também afeta monócitos, macrófagos e outros. Após a ligação da glicoproteína viral 120 no receptor CD4 (gp120-CD4) os correceptores CCR5 e CXCR4 são essenciais para a entrada viral durante a fusão do envelope viral com a membrana celular. Após isso o interior do vírion é conectado ao citoplasma da célula alvo onde o capsídeo viral é introduzido. Há a liberação do conteúdo capsídeo (RNA genômico e proteínas) no citoplasma onde o RNA é retro transcrito para uma fita dupla de DNA pró-viral, associado a proteínas e levado ao núcleo celular. A fita dupla é inserida no cromossomo hospedeiro e ocorre a transcrição do DNA pró-viral</p>
--	-----------------------	-------------	---	--

				para RNAs virais que são levadas até o citoplasma para serem traduzidas e dar origem as proteínas virais que são processadas pela protease e forma partículas virais maduras e infecciosas.
Tratamento para cura do HIV-1: “O paciente de Berlim”	SOUZA et al	2012	Evidenciar como o uso da TARV e a esterilização das células infectadas impacta positivamente o tratamento da infecção aguda pelo HIV. E como identificar quais os inibidores dos receptores específicos do paciente são eficazes no tratamento e em uma possível cura.	O uso da TARV (terapia antirretroviral) precocemente reduz consideravelmente as células infectadas freando o aumento da carga viral por incapacitar a transmissão do vírus. Os correceptores podem ser CCR5 e o CXCR4 ou ambos, podendo variar entre pacientes e identificar qual o receptor utilizado é de extrema importância para a efetividade do tratamento. A esterilização dessas células infectadas em conjunto com antirretrovirais baseados nos inibidores para o tropismo específico podem limpar o sistema do paciente e impedir que as novas células sejam afetadas

				pelo vírus já que elas iram surgir com o correceptor defeituoso ou em ausência.
O Genótipo CCR5 $\Delta$ 32 em pacientes infectados pelo HIV candidatos à transplante de medula	SILVA et al	2019	O impacto da doação de medula por pessoas que possuem a mutação CCR5 $\Delta$ 32 para pacientes portadores de HIV e neoplasia maligna hematopoiética.	A mutação CCR5 $\Delta$ 32 consiste na deleção e 32 pares de bases no alelo responsável pelo receptor CCR5 originando uma proteína deficiente impossível de ser detectada na superfície da célula. Possui característica autossômica recessiva onde heterozigotos tem uma leve expressão a qual reduz o ritmo da infecção, já homozigotos tem total ausência do receptor CCR5 conferindo alta resistência. Cerca de 1% da população mundial possui essa mutação que atinge quase exclusivamente caucasianos. Alguns indivíduos portadores de HIV que vieram a desenvolver algum tipo de neoplasia hemolítica e receberam doação de medula que contem a

				<p>mutação acabaram replicando as células alteradas e adquirindo resistência ao vírus já que a medula é responsável pela produção as células que compõe o sangue. É necessário uma série de testes para comprovar a compatibilidade HLA para não haver rejeição por parte do receptor, o mesmo passa por condicionamentos de quimioterapia e radiação para destruir a medula atual e receber a nova.</p>
<p>Dispositivos experimentais para a cura do HIV: os casos de Berlim e Londres</p>	<p>OLIVEIRA</p>	<p>2022</p>	<p>Relacionar casos de remissão a longo prazo do HIV em pacientes que receberam transplante de medula que contem a mutação CCR5<math>\Delta</math>32.</p>	<p>Em 1995 Timothy Ray Brown foi diagnosticado com HIV e alguns anos depois também foi constatado ser portador de LMA. Após um receber um primeiro transplante de medula óssea a leucemia entrou em remissão e logo depois ressurgiu, nesse momento lhe foi oferecido um tratamento experimental que consistia em receber</p>

				<p>medula óssea de um doador com a mutação CCR5<math>\Delta</math>32 presentes, com o objetivo de tratar não apenas a LMA, mas também seu HIV. Após o procedimento necessário foi constatado que suas células de defesa foram substituídas pelas do doador e o HIV não foi encontrado em seu corpo, obtendo uma grande melhora na qualidade de vida. Após 12 anos, um outro paciente diagnosticado com HIV e posteriormente com Linfoma de Hodgkin passou pelo transplante de medula com a mutação presente e algum tempo depois foi constatado o “desaparecimento” de ambas as doenças.</p>
--	--	--	--	--

REMISSÃO DE HIV-1 COM TRANSPLANTE CCR5 $\Delta$ 32 $\Delta$ 32 CORDÃO UMBILICAL EM UMA MULHER DOS EUA: IMPAACT P1107	BRYSON	2022	Relatar remissão a longo prazo do HIV após tratamento de LMA por transfusão de medula óssea originada do cordão umbilical.	Uma mulher residente dos EUA foi diagnosticada com HIV em 2013, 4 anos depois o diagnóstico de LMA foi realizado e imediatamente ela realizou um transplante e medula óssea, mas diferente dos outros casos de remissão a longo prazo, a origem das células tronco foi um cordão umbilical. O doador também possuía a mutação CCR5 $\Delta$ 32 e por ser de cordão umbilical a compatibilidade HLA não se faz necessária aqui, podendo haver uma maior gama de doadores compatíveis e uma maior praticidade em coletar as células. Após o fim do tratamento o HIV ficou indetectável na paciente configurando uma remissão total do vírus e uma possível 3 <sup>o</sup> cura.
--	--------	------	--	---

Fernandes et al (2021) diz que fim da década de 80 foi extremamente importante para as primeiras investigações e a descoberta de respostas iniciais rápidas à epidemia da AIDS. Duas equipes comandadas pelos médicos e pesquisadores Robert Charles Gallo e Luc Montagnier foram fundamentais para a identificação do HIV. Durante 1980 até 1996 houveram avanços significativos como a implementação do tratamento antirretroviral e sua substituição para a terapia combinada com o objetivo de impedir a entrada e a multiplicação do vírus.

Segundo FERREIRA et al (2010) o HIV pertence a família Retroviridae e gênero Lentivirus. Existem 2 tipos de vírus do HIV, o HIV-1 é mais virulento e está presente na grande maioria dos casos ao redor do mundo, já o HIV-2 é muito menos virulento e afeta apenas a África Ocidental. Com a similaridade genômica em torno de 40% entre as duas variantes. As partículas virais do HIV têm entre 80 a 100nm de diâmetro, envelope lipoproteico um pouco esférico, capsídeo cilíndrico e genoma complexo formado por duas fitas simples de RNA.

Possui genes estruturais gag, env e pol, regulatórios tat, rev e nef, acessórios vif, vpr e vpu (HIV-1) ou vpx (no HIV-2). O principal aspecto da replicação do HIV se dá pela perda seletiva de linfócitos CD4+, mas também afeta macrófagos, monócitos, entre outros. Há uma ligação entre o vírion e a superfície da célula alvo que é medida pela alta afinidade entre a área extracelular da glicoproteína gp120 e receptores, sendo o CD4 o mais importante para o HIV-1 e HIV-2. Também são necessários os receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4, que são indicados como principais correceptores in vivo. Nessa ligação há a junção do envelope viral com a membrana celular que cria um conector entre o interior do vírion e o citoplasma da célula que facilita o capsídeo viral a entrar na célula alvo.

De acordo com Souza et al (2012) a cura do HIV pode ser funcional através da remissão permanente do vírus ou por esterilização eliminando todas as células infectadas pelo HIV. O uso da terapia antirretroviral (TARV) o mais cedo possível durante a infecção aguda vem sendo tida como cura funcional diminuindo drasticamente a quantidade de células afetadas e problemas imunológicos impedindo a progressão e incapacitando a transmissão do HIV. Drogas inibidoras da histona deacetilase e da metilação, prostrastina, citocinas IL-7 e outras que ativam a expressão do HIV como disulfiram e anticorpos contra PD-1 visam eliminar reservatórios do HIV latente.

Paralelamente SILVA et al (2019) diz que a mutação CCR5 $\Delta$ 32 proporciona alto nível de resistência ao HIV-1. Nela há a remoção de 32 pares de bases no alelo que sintetiza o receptor de quimiocina CCR5. Resulta na formação de uma proteína falha não expressa na célula alterando a fase de leitura que afeta regiões transmembrana do receptor CCR5. Essa falha faz com que indivíduos homozigotos sejam resistentes à infecção, heterozigotos podem ser infectados, mas tem uma progressão muito mais lenta da doença.

O alelo falho tem 215 aminoácidos, já o normal contem 352, originando uma proteína defeituosa impossível de ser localizada na célula. Presente em cerca de 1% da população essa mutação é identificada principalmente em cerca de 10% dos caucasianos e é encontrada principalmente no continente Europeu. Pacientes afetados pela AIDS podem vir a desenvolver cânceres como linfomas, sarcoma, câncer cervical e etc. São neoplasias influenciadas pela deficiência causada pela AIDS ocorrendo geralmente por coinfeção por vírus oncológicos (epstein-barr, herpes ou HPV) que são relacionados a falha imunológica.

O transplante de medula óssea se torna a principal alternativa para o tratamento dessas doenças hematológicas malignas, podendo ser coletada do interior dos ossos como o fêmur ou do sangue de cordão umbilical. O receptor precisa realizar procedimentos para erradicar suas próprias células da medula que pode ser feito através de quimioterapia ou radiação total do corpo. O transplante é rápido, muito parecido com a transfusão sanguínea onde o receptor recebe uma bolsa rica em células medulares as quais se fixam onde estavam as do paciente, se desenvolvem passam a gerar uma memória imunológica nova. Quando o paciente é portador do HIV e recebe células tronco de doador homozigoto para mutação CCR5 $\Delta$ 32, suas células são substituídas pelas do portador da mutação conferindo uma transferência de resistência à infecção do HIV podendo atingir a remissão total da carga viral sem necessidade de TARV.

No estudo de OLIVEIRA (2021) nós conhecemos casos em que a "cura" para o HIV foi alcançada graças ao transplante de células tronco onde a imunidade ao HIV originada de doadores com a mutação CCR5 $\Delta$ 32 foi passada para receptores que também sofriam de neoplasias hematológicas malignas. O primeiro caso foi "o paciente de Berlim" Timothy Ray Brown, estadunidense que morava em Berlim o qual descobriu ser portador do HIV em 1995 e em 2006 também diagnosticado com LMA. Foi dito pelo hematologista Dr. Gero Hütter que a única chance de sobrevivência de Timothy seria o transplante de medula óssea.

Para o início do tratamento rodadas de quimioterapia eram necessárias para destruir as suas células tronco e abrir caminho para as do doador. O paciente quase não resistiu as sessões de quimio, entrando em coma por 16 horas, porém ele se recuperou e a LMA entrou em remissão. O Dr Gero Hütter teve conhecimento sobre a tal mutação CCR5 $\Delta$ 32 e recomendou a Timothy que realizasse outra transfusão, mas de um doador homozigoto para a mutação. Após o retorno da leucemia no fim de 2006 o paciente aceitou o tratamento.

Após identificar o doador específico, um alemão que residia nos EUA, o regime de quimioterapia voltou, acompanhado de radioterapia com intuito de acabar com o sistema imunológico. Timothy precisou receber dois transplantes de células tronco onde após o segundo foi necessário biopsia cerebral quase o cegando. Des do primeiro transplante o HIV ficou indetectável graças as novas células recebidas com a CCR5 $\Delta$ 32. Adam Castillejo ficou conhecido como "o caso de Londres" diagnosticado com HIV em 2003 e Linfoma de Hodgkin, tendo passado por anos de quimioterapia a qual era agravada pelo HIV.

Em 2015 o Dr. Ian Gabriel recomendou o transplante de medula com doador homozigoto da mutação CCR5 $\Delta$ 32 para Adam que mesmo com descendência latina foram encontrados doadores compatíveis. Dr Ian convidou o Dr. Ravindra Gupta para sua equipe. Gupta era cético quanto ao resultado e monitorou o HIV em Adam antes do transplante. Em 2016 Adam recebeu as células resistentes ao HIV e tanto ele quanto seu Linfoma de Hodgkin desapareceram algum tempo depois.

Bryson (2022) explica que as últimas duas curas foram casos extremamente raros e cita alguns fatores pelos quais não se pode reproduzir esse tratamento em larga escala: Mutações raras, menor que 1% da população mundial, sendo mais comum no norte da Europa e sem triagem de rotina para encontrar doadores, possível solução pode ser um banco de sangue de cordão umbilical o qual possui também células tronco. A doação do osso pode conter uma dose alta de células e se adaptar rápido ao corpo, porém necessita de uma alta compatibilidade (HLM) para evitar o risco de doença do enxerto (GVHD).

Já o recebimento a partir do cordão umbilical tem como benefícios poder ser acumulado e ficar disponível para triagem, a compatibilidade é menos rigorosa podendo ser mais fácil de conseguir doadores, já suas desvantagens são doses baixas de células causando uma demora no enxerto completo. A potencial solução pode ser doação haploidêntico combinado com enxerto adulto que garante a adesão até que o enxerto do cordão umbilical assuma.

A transfusão de células tronco oriundas do cordão umbilical detentor da mutação CCR5Δ32 é recomendada para crianças com mais de 1 ano de idade e adultos portadores de HIV-1 que precisam de transplante por possuir câncer ou doenças hematopoiéticas. Ela também diz que houve um caso que vamos chamar de "mulher dos EUA". Foi diagnosticada em 2013 com HIV-1 agudo e em 2017 com LMA. Ela recebeu transplante de células tronco combinadas de cordão umbilical e de um parente próximo ainda em 2017, onde após 36 meses foi interrompido o TARV e 14 meses depois o HIV estava abaixo do limite de detecção, ou inexistente. Também foi constatado resistência a tropismo CCR5 e CXCR4 do HIV-1. Se tornou a primeira mulher a ter a remissão total a longo prazo do HIV após transplante da mutação CCR5Δ32, sem rebote viral, sem reservatório latente após milhões de CD4 analisadas.

Os artigos científicos acima tem o objetivo de mostrar as ligações entre a mutação CCR5Δ32 e os casos de remissão a longo prazo do HIV através de 3 exemplos que ficaram mundialmente famosos no meio científico, sendo o transplante de células tronco o principal fator responsável por alcançar a façanha. A mutação se mostrou de extrema importância para apresentar novos métodos de tratamento do HIV como novas terapias baseadas em TARV e outras drogas.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O HIV pode ter surgido através da mutação de um vírus já existente chamado SIV após contato de humanos com carne de símios infectados;
- Quando ele foi introduzido na sociedade causou muitas mortes e medo por ser um vírus desconhecido onde quem fosse diagnosticado estava praticamente sentenciado a morte;
- A resposta rápida já na década de 90 foi responsável pelo surgimento dos tratamentos com TARV e outros medicamentos que salvaram milhares de vidas por ano transformando uma doença fatal em crônica;
- Apesar de ter HIV não representar necessariamente uma sentença de morte, não se tem uma cura comprovada e sim alguns casos isolados;
- Atualmente sabe-se que as células tronco, tanto de ossos quanto de cordão umbilical trouxeram uma luz com a mutação CCR5 $\Delta$ 32 mostrando que a atuação direta na célula alvo do HIV pode ser a chave para uma possível cura;

## REFERÊNCIAS

DE OLIVEIRA, Kris Herik. Dispositivos experimentais para a cura do HIV: os casos de Berlim e Londres. Anais da ReACT-Reunião de Antropologia da

Ciência e Tecnologia, v. 5, n. 5, 2022. Disponível em: <https://ocs.ige.unicamp.br/ojs/react/article/view/3739>

BRYSON, Yvonne. HIV-1 Remission with CCR5 $\Delta$ 32 $\Delta$ 32 haplo-cord transplant in USA woman. IMPAACT, California USA, P1107, p. (2-16), fevereiro, 2022. Disponível em: <https://www.impaactnetwork.org/studies/p1107>.

CORREIA, Mónica Graça. Cura do HIV: barreiras e perspectivas futuras, Brasil, p. (1-66), outubro, 2018. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/25607>

DA ROSA, Matheus Costa et al. Patogênese do HIV—características do vírus e transmissão materno-infantil. RBAC, v. 48, n. 4, p. 301-6, 2016. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/04/RBAC-vol-48-4-2016-ref.-203.pdf>

JÚNIOR, Sebastião Silveira Nunes; CIOSAK, Suely Itsuko. Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. Revista de Enfermagem UFPE on line, v. 12, n. 4, p. (1103-1111), abril, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/231267/>

DA SILVA, Daniel Fernandes et al. O Genótipo CCR5 $\Delta$ 32 em pacientes infectados pelo HIV candidatos à transplante de medula. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 3, p. (5082-5106), abril, 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/10613>

ROSSI, Silvia Maria Gomes et al. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 32, p. (117-123), 2012. Disponível em: [https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/rpsp/v32n2/v32n2a05.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v32n2/v32n2a05.pdf)

BROJAN, Lucas Eduardo et al. Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes

Terapêuticas. Einstein, São Paulo, p. (1-7), fevereiro, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/GFjjYsqDPLngNGWYCTtwT6Q/?format=html&lang=pt>

TEMPAKU, Priscila Farias; DE SÁ FILHO, Dercy José. ANÁLISE DO GENE CCR5 EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV). UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 12, n. 26, p. (54-55), janeiro, 2015. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/215>

DE SOUZA, Thais Louvain; FERNANDES, Regina Célia de Souza Campos; MEDINA-ACOSTA, Enrique. PERSPECTIVA—Série “Desmistificando a ciência” Tratamento para cura do HIV-1: “O paciente de Berlim”. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v. 7, n. 1, p. (09-11), 2012. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/95>

FERNANDES, Italo; DE TOLEDO BRUNS, Maria Alves. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA CIENTÍFICA NACIONAL ACERCA DA HISTÓRIA DO HIV/AIDS. Revista Brasileira de Sexualidade Humana, v. 32, n. 1, p.(60-67) 2021. Disponível em: [https://www.rbsh.org.br/revista\\_sbrash/article/view/916](https://www.rbsh.org.br/revista_sbrash/article/view/916)

PETERSON, Christopher W.; KIEM, Hans-Peter. Lessons from London and Berlin: designing a scalable gene therapy approach for HIV cure. Cell Stem Cell, USA, v. 24, n. 5, p. (685-687), 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590919301596>

SEITZ, Rainer. Human Immunodeficiency Virus (HIV) German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood, Karger, USA, v. 43, n.3, p.(203-223), Maio, 2016. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/445852>

FERREIRA, Roberta Costa Santos; RIFFEL, Alessandro; SANT'ANA, Antônio Euzébio Goulart. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. Química Nova, Brasil, v. 33, p.

(1743-1755), 2010. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/qn/a/YcnBsJYMxyvv9DnhCm8mdzB/?format=html&lang=pt>

BARBOSA, Alexandre Naime; SOUZA, L. do R. Infecção pelo HIV/AIDS: uma doença crônica e tratável. Rev Racine, Brasil, v. 99, n. 1, p. (42-50), 2007. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Alexandre-Naime-Barbosa/publication/281972685\\_Infeccao\\_pelo\\_HIVAIDS\\_Uma\\_doenca\\_cronica\\_e\\_tratavel/links/56003c9c08aeba1d9f84bd3e/Infeccao-pelo-HIV-AIDS-Uma-doenca-cronica-e-tratavel.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Alexandre-Naime-Barbosa/publication/281972685_Infeccao_pelo_HIVAIDS_Uma_doenca_cronica_e_tratavel/links/56003c9c08aeba1d9f84bd3e/Infeccao-pelo-HIV-AIDS-Uma-doenca-cronica-e-tratavel.pdf)

DE MAGALHAES, Camila Vianna et al. Modelagem matemática da imunologia de hiv: estudo das células de defesa ativada. Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, Brasil, v. 3, n. 1, 2015. Disponível em:  
<https://proceedings.sbmac.emnuvens.com.br/sbmac/article/view/421>

VIDYA VIJAYAN, K. K. et al. Pathophysiology of CD4+ T-cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. Frontiers in immunology, USA, v. 8, p. 580, 2017. Disponível em:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00580/full>

CABRAL, Gabriela Bastos. Avaliação da resposta à terapia antirretroviral de resgate contendo antagonista do correceptor CCR5 em pessoas vivendo com HIV. AIDS. São Paulo, p.(1-118) 2014. Disponível em:  
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2014/ses-33093/ses-33093-6117.pdf>

SOUZA, Hélia Carla de et al. Análise da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 72, p. 1295-1303, 2019. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/reben/a/JJWnF69NSTYd6z6DxdPRyft/abstract/?lang=pt>

DE SOUZA, Marcus Vinícius Nora. Fármacos inibidores de fusão: uma nova estratégia no combate à replicação do vírus VIH. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 24, n. 2, p. 291, 2005. Disponível em: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP\\_24\\_2\\_6\\_2\\_H4JJ04IZ7O.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP_24_2_6_2_H4JJ04IZ7O.pdf)

MATOS, Matheus Costa Brandão et al. Conhecimento de estudantes de saúde acerca da profilaxia pré e pós exposição ao HIV. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 42, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/DP7QFV9mSkq4P9qxVzD4WnJ/?format=html&lang=pt>

CARNEIRO, Mércia Bezerra Guimarães; ELIAS, Darcielle Bruna Dias. Análise da profilaxia pós-exposição ao HIV em um hospital de doenças infecciosas em Fortaleza, CE. *Rev bras anal clin*, v. 50, n. 1, p. 65-70, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/06/RBAC-vol-50-1-2018-ref-631.pdf>

TEMPAKU, Priscila Farias; DE SÁ FILHO, Dercy José. ANÁLISE DO GENE CCR5 EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV). *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 12, n. 26, p. 54-55, 2015. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/215>

DA SILVA, Daniel Fernandes et al. O Genótipo CCR5? 32 em pacientes infectados pelo HIV candidatos à transplante de medula. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 3, p. 5082-5106, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/10613>

DE SOUZA, Thais Louvain; FERNANDES, Regina Célia de Souza Campos; MEDINA-ACOSTA, Enrique. PERSPECTIVA—Série “Desmistificando a ciência” Tratamento para cura do HIV-1: “O paciente de Berlim”. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 7, n. 1, p. 09-11, 2012. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/95>