



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE BIOCIÊNCIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**LEONARDO CARVALHO DE OLIVEIRA CRUZ**

**ATIVAÇÃO DO INFLAMASSOMA NLRP3, PERFIL DE APOPTOSE E EXAUSTÃO  
DE CÉLULAS IMUNOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS COINFECTADOS COM  
SARS-CoV-2 E HIV ASSINTOMÁTICOS**

**RECIFE**

**2025**

**LEONARDO CARVALHO DE OLIVEIRA CRUZ**

**ATIVAÇÃO DO INFLAMASSOMA NLRP3, PERFIL DE APOPTOSE E EXAUSTÃO  
DE CÉLULAS IMUNOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS COINFECTADOS COM  
SARS-CoV-2 E HIV ASSINTOMÁTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação  
em Ciências Biológicas da Universidade Federal de  
Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para  
obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristiane Moutinho Lagos de Melo

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Danyelly Bruneska Gondim Martins

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Cruz, Leonardo Carvalho de Oliveira.

Ativação do inflamassoma NLRP3, perfil de apoptose e exaustão de células imunológicas em indivíduos coinfectados com SARS-CoV-2 e HIV assintomáticos / Leonardo Carvalho de Oliveira Cruz. - Recife, 2025.

155f.: il.

Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, 2025.

Orientação: Cristiane Moutinho Lagos de Melo.

Coorientação: Danyelly Bruneska Gondim Martins.

1. HIV; 2. SARS-CoV-2; 3. Polarização de linfócitos; 4. Inflamassoma; 5. TARV. I. Melo, Cristiane Moutinho Lagos de. II. Martins, Danyelly Bruneska Gondim. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

**LEONARDO CARVALHO DE OLIVEIRA CRUZ**

**ATIVAÇÃO DO INFLAMASSOMA NLRP3, PERFIL DE APOPTOSE E EXAUSTÃO  
DE CÉLULAS IMUNOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS COINFECTADOS COM  
SARS-CoV-2 E HIV ASSINTOMÁTICOS**

Data da defesa: 02/07/2025

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Cristiane Moutinho Lagos de Melo (Presidente e examinadora interna)

---

Dra. Anna Jéssica Duarte Silva (Examinadora externa)

---

Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra (Examinador externo)

---

Dra. Bianca de França São Marcos (Suplente interna)

---

Prof. Dr. Thiago Henrique Napoleão (Suplente interno)

Recife

2025

## AGRADECIMENTOS

Eu já reparti em mil gotas a gota d'água. Recentemente me peguei pensando: Será que eu seria "frango" se aqueles pirralhos encapetados não tivessem me dito isso há anos? Pois é, viver sob essa cunha tirou muito de mim. *"Não fale assim", "não ande assim", "não cruze as pernas", "não seja espalhafatoso, seja discreto"*. Nesse primeiro momento, me esvaziaram de todas essas características até que eu me perguntasse *"Quem sou eu?"* pela primeira vez. Quando me assumi e tomei de volta as partes que me pertenciam, comecei a sentir a dureza da rejeição, a perceber que eu não era bem-vindo entre as meninas, porque não era uma, e entre os meninos porque era afeminado demais para estar com eles. Descobri, inclusive, que algumas coisas e lugares não eram pra mim, *"Você é mole demais pra jogar futebol, mas também não pode fazer ballet ou dançar porque é coisa de menina"*. Dada essa constatação, me coloquei numa busca por compensação e pertencimento; o filho que faz tudo pela família, o melhor aluno da classe, o queridinho das professoras, o aluno que passou de primeira no vestibular. Assim eu tive valor, um valor diretamente associado à utilidade e à submissão. E foi até bom, eu só não sabia, na época, o quanto isso era perigoso, não só por me acostumar e acostumar as pessoas com um ciclo de autonegligência, mas também porque pus nas mãos do outro o meu senso de valor – algumas pessoas fizeram mau uso. Sendo assim, quando decepcionei, quando coloquei um limite que não era esperado ou simplesmente não era mais útil, meu senso de eu era destruído psiquicamente – *"Eu quero que você vá embora daqui"*, eu ouvi isso duas vezes de duas pessoas nas quais depus a liberdade de dizer algo sobre mim. Essas situações me tiraram o chão, mataram o eu com o qual eu me identificava naqueles momentos e me fizeram voltar à pergunta: *Quem sou eu?* Depois de ter passado por isso duas vezes, vejo por outra ótica: Pra quem nunca foi completamente acolhido, pertencer é um vício, algo que, de certo modo, me empoderou e me convidou a uma certa arrogância por saber que havia alguém por mim. Hoje percebo que preciso mudar o foco, me dar reconhecimento e me conhecer melhor, mas não a partir do outro. Devo prestar mais atenção e não me deixar levar pelo doce sabor do falso pertencimento e do falso acolhimento. Preciso me descobrir aos poucos, aprendendo, acertando, errando, decepcionado, o que é muito difícil, dadas as circunstâncias – nesses momentos, me sinto um lixo – mas é normal se sentir assim, às vezes. Enfim, quem ficar pra contar a história, vai valer a pena ter por perto. Eu já reparti em mil gotas a gota d'água, hoje estou ensolarada.

Dito isso, inicio meus agradecimentos com duas pessoas que foram irmãos para mim durante o período turbulento de finalização deste ciclo. Em abril de 2024, sem nenhum roteiro, me uni a duas pessoas que se tornaram minha família, meu porto seguro emocional, meu real acolhimento, minhas risadas, meu passatempo e muitas outras coisas. Eu nunca pensei que um companheirismo tão forte pudesse ser construído dentro de um quarto em São Paulo muito distante de tudo aquilo que consideramos “zona de conforto”. Muito obrigado a Vinícius Souza pela resiliência de ressignificar nossa relação e não me abandonar nos momentos essenciais; e à Lígia Cabral por todo o seu dom de ponderação, escuta, por me emprestar seu terapeuta e suas muitas outras qualidades.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer a outras duas pessoas que também foram importantíssimas para que esse material fosse produzido. Dois cientistas incríveis e certamente os dois acadêmicos mais inteligentes que eu tenho o prazer de conhecer. Um deles, já é um conhecido de longa data, uma pessoa que, em matéria de ciência, brilha e se destaca há muito tempo sendo ridiculamente admirado por mim. A segunda é alguém que, pelos boatos, era a pessoa mais controversa da face da terra, mas foi uma das primeiras a ter empatia por mim e me oferecer ajuda, não só científica, mas emocional. Logo, é impossível pensar que essa dissertação pudesse ter sido escrita sem o apadrinhamento de vocês dois. Agradeço infinitamente a Guilherme Souza-Silva e a Bruno Barboza por tudo, vocês são exemplos de profissionalismo e brilhantismo acadêmico. A ciência desse país ganha demais por ter vocês dois.

Agradeço em seguida a minha família. Minha mãe (Catarina Carvalho) e minha avó (Yerma Carvalho) que lutaram muito para que isso se tornasse real. É uma honra ser filho e neto de vocês duas. Sinto muita falta de vocês no meu dia-a-dia e sei que é recíproco, mas também fico feliz por, apesar disso, ter o apoio e ter para onde voltar sempre. Só espero dar orgulho. Agradeço também a meu pai (Marcos Cruz) que, ao seu modo, me apoia e que tem feito o esforço de me entender, defender e contribuir diante das adversidades. Além disso, também gostaria de agradecer a todas as minhas tias/tios e primas/primos que sempre perguntaram, incentivaram e deram força a esse projeto. Ficar um ano longe de todo esse afeto, me fez valorizar ainda mais o privilégio de ter uma família unida independente das diferenças. Amo vocês.

Aos meus amigos da escola que seguirão para vida, Emilly Peters e Leonardo Montini, agradeço demais por tudo. É incrível como a cada ano que passa nos tornamos pessoas cada vez mais diferentes em áreas totalmente distintas, mas que, independente disso, quando se

juntam, têm muito a acrescentar na vida um do outro. Nossa amizade vai dos desabafos diários aos dias de alívio e risadas. Vocês foram e são essenciais em todo o processo.

Nesta curta jornada na Universidade de São Paulo, também conheci pessoas que valem a pena ser mencionadas. Em primeiro lugar, agradeço aos professores Luís Carlos, Giuseppe Palmisano e Jansen Araújo por terem aberto as portas dos seus laboratórios e me fornecerem, além de simpatia, acesso a todo o conhecimento e material disponível. Para além dos três, gostaria de agradecer especialmente à professora Rita de Cássia Ferreira por ser uma inspiração pois, além do descrito acima, me lembrou que, muito mais que um cientista, eu sou um educador. Obrigado por ver isso em mim, por me acolher no seu grupo e por acreditar na educação e na extensão universitária. Agradeço, em seguida, a duas pessoas que não mediram esforços para viabilizar esse projeto. Eduardo Gimenes, foi o técnico mais competente e gente boa que conheci e Jessica Pires, uma das primeiras a me ajudar. Obrigado por isso. Agradeço também a Aléxia Venceslau, a Deren, a Fernanda Amarante (a FêRR), a Natiely Sales, e todas as alunas e alunos do #Adote por tornar essa experiência muito mais leve com todos os momentos de café, lanchinho e bate-papo. Por fim, agradeço também aos integrantes do laboratório do professor Giuseppe pelo acolhimento tão espontâneo. Obrigado Antônio, Cláudia, Deivid, Janaina, Laís, Priscila e Thaís.

Quanto aos demais professores, profissionais e alunos que fizeram parte dessa dissertação, agradeço ao professor Evônio Campelo, a Clevson Costa a Rafael Cavalcante e todos os flebotomistas do Hospital das Clínicas por me proporcionar o acesso a essa coorte valiosíssima de pessoas vivendo com HIV. Agradeço também à professora Danyelly Bruneka por me ceder espaço em seu laboratório onde realizei parte dos experimentos aqui demonstrados e por compartilhar seu conhecimento sobre biologia molecular.

Ao Laboratório de Análises Imunológicas e Antitumorais (LAIA) e todos os atravessamentos que tive lá, meu obrigado. Agradeço inicialmente à professora Cristiane Moutinho Lagos de Melo pelos aprendizados e pela jornada. Agradeço a Georon Sousa pelas aventuras durante o processo de construção desse e de outros projetos e por um dia ter sido uma importantíssima e prazerosíssima companhia. Agradeço à Bárbara Barros por ser uma grande irmã mais velha e uma grande inspiração. Obrigado por me motivar, me ensinar muito (do científico ao religioso), rir comigo e me colocar os melhores apelidos. Tenho muito muito orgulho de você. Para além do elenco fixo, agradeço a todas as alunas que conheci por meio do LAIA. Agradeço a Bianca, Emyzinha, Gabizinha, Majuzinha e Thata (todas apelidadas por Bárbara).

Quanto aos demais docentes, agradeço a todos aqueles que compõem o Programa de Pós-Graduação, em especial, aos coordenadores Thiago Napoleão e Márcia Vanuza. Além deles, faço uma menção especial às professoras Jacqueline Bueno, Maria Danielly e ao professor Paulo Euzébio pelas ótimas aulas. Agradeço também à Dra. Anna Jéssica, à Dra. Bianca São Marcos, à Daffany Lauana e ao professor Marcos André por aceitarem participar da banca avaliadora deste trabalho. Admiro e confio no trabalho de cada um deles enquanto pesquisadores e docentes. Além disso, também não poderia deixar de agradecer aos demais professores que foram convidados e que, por incompatibilidade de agendas, não puderam comparecer. Agradeço portanto aos professores Fabrício Souto, Rafael Guimarães e Michelly Pereira.

Agradeço à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro concedido por meio de uma bolsa, essencial para o desenvolvimento deste trabalho e para minha formação acadêmica e científica. Expresso, ainda, minha gratidão pelo compromisso da FACEPE com o incentivo à pesquisa e à capacitação de recursos humanos, que contribuem para o avanço da ciência no estado de Pernambuco e no Brasil.

Agradeço também às pessoas que deram pequenas, mas importantes contribuições durante o processo de escrita e desenvolvimento desta dissertação. Obrigado: Cecília por compartilhar comigo sua vida, suas incertezas (que são minhas também) e seus sentimentos, mesmo me conhecendo tão pouco; Gabriel Baiano pela alegria e pela cultura que trouxe consigo, você alegre; Fábio Prado por me fazer reconhecer o valor da Billie Eilish; Fábio Rolim por ser escuta e incentivo. Ouvir *“você não precisa estar sozinho nessa”* veio no momento certo; Filipe Farias por ser um grande artista e com muita poesia me proporcionar mergulhos tão profundos em mim e em nós; Larissa Arrais pelas piadas, pelas cervejas e as altíssimas gargalhadas; e Luigi pela experiência imersiva e carinhosa do que é ser um jovem cheio de sonhos vivendo em São Paulo.

Finalmente, por mais um ano fazendo a Anitta, agradeço a mim. Começar esse trabalho foi um ato de coragem e terminar ele foi um maior ainda. Muita coisa se passou até aqui, mas posso dizer que tenho orgulho dos erros e dos acertos pois, como aluno e como um educador em formação, me dou espaço e direito de errar e buscar melhorar. Por fim, nas palavras de Nany People, “No final, sobreviva às pessoas e não esqueça o bom humor”.



“Calma, tudo está em calma  
Deixe que o beijo dure  
Deixe que o tempo cure  
Deixe que a alma  
Tenha a mesma idade que a idade do céu”

Paulinho Moska e Jorge Drexler, *A Idade do Céu*

## RESUMO

Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) frequentemente apresentam ativação imune crônica, alterações na polarização de linfócitos T e maior vulnerabilidade a coinfeções, fatores que podem modular respostas imunes durante infecções agudas como a causada pelo SARS-CoV-2. Investigar a expressão relativa de fatores de transcrição e marcadores imunológicos em PVHIV, em terapia antirretroviral (TARV) fornecida pelo Sistema Único de Saúde, coinfectados assintomaticamente por SARS-CoV-2 no período pré-vacinação para COVID-19. Amostras de sangue periférico foram analisadas quanto à expressão gênica de GATA3 (Th2), STAT3 (Th17) e FOXO4 (Th22), além de NLRP3 e CASP-1 (inflamassoma), e HAVCR2 e PRDM1 (exaustão celular). PVHIV/COVID-19(+) apresentaram aumento na razão CD4/CD8 em comparação aos COVID-19(-) ( $p = 0,0069$ ). Em PVHIV/COVID-19(-), observou-se redução de STAT3 ( $p = 0,0055$ ), FOXO4 ( $p = 0,0069$ ) e CASP-1 ( $p = 0,0017$ ). Entre indivíduos com carga viral detectável, verificou-se menor expressão de GATA3 ( $p = 0,0162$ ) e STAT3 ( $p = 0,0377$ ). A análise entre esquemas de TARV revelou maior expressão de STAT3 ( $p = 0,0265$ ) e CASP-1 ( $p = 0,0453$ ) em usuários de inibidores de protease em comparação aos de inibidores de integrase. Além disso, a interação TARV/COVID-19 modulou significativamente STAT3 ( $p = 0,0253$ ), NLRP3 ( $p = 0,0104$ ) e PRDM1, sendo STAT3 também influenciado isoladamente pela COVID-19 ( $p = 0,0381$ ) e NLRP3 pelo tipo de TARV ( $p = 0,0147$ ). A associação entre carga viral e COVID-19 impactou de forma mais sutil a expressão gênica, com significância apenas para GATA3 ( $p = 0,0401$ ). Esses achados indicam que o SARS-CoV-2 pode exacerbar a desregulação imune em PVHIV, especialmente diante de replicação viral ativa, destacando a importância de estratégias terapêuticas personalizadas e de vigilância contínua no manejo de comorbidades em contextos pandêmicos.

**Palavras-chaves:** HIV, SARS-CoV-2, Polarização de linfócitos, Inflamassoma, TARV

## ABSTRACT

People living with HIV (PLHIV) often present chronic immune activation, altered T cell polarization, and increased vulnerability to coinfections, factors that may modulate immune responses during acute infections such as those triggered by SARS-CoV-2. This study aimed to investigate the relative expression of transcription factors and immune markers in PLHIV, under antiretroviral therapy (ART) provided by the Brazilian Unified Health System, who presented asymptomatic SARS-CoV-2 coinfection during the pre-vaccination period of COVID-19. Peripheral blood samples were analyzed for gene expression of GATA3 (Th2), STAT3 (Th17), and FOXO4 (Th22), as well as NLRP3 and CASP-1 (inflammasome), and HAVCR2 and PRDM1 (cellular exhaustion). PLHIV/COVID-19(+) showed a significant increase in CD4/CD8 ratio compared to COVID-19(-) ( $p = 0,0069$ ). In PLHIV/COVID-19(-), reduced expression of STAT3 ( $p = 0,0055$ ), FOXO4 ( $p = 0,0069$ ), and CASP-1 ( $p = 0,0017$ ) was observed. Among individuals with detectable viral load, GATA3 expression was lower ( $p = 0,0162$ ) and STAT3 ( $p = 0,0377$ ). Comparison between ART regimens revealed higher expression of STAT3 ( $p = 0,0265$ ) and CASP-1 ( $p = 0,0453$ ) in protease inhibitor users compared to those receiving integrase inhibitors. Moreover, ART/COVID-19 interaction significantly modulated STAT3 ( $p = 0,0253$ ), NLRP3 ( $p = 0,0104$ ), and PRDM1, with STAT3 also influenced by COVID-19 alone ( $p = 0,0381$ ) and NLRP3 by ART regimen ( $p = 0,0147$ ). The association between viral load and COVID-19 showed a subtler modulation of gene expression, with significance only for GATA3 ( $p = 0,0401$ ). These findings suggest that SARS-CoV-2 may exacerbate immune dysregulation in PLHIV, particularly in the context of suboptimal viral suppression, underscoring the need for personalized ART strategies and continuous monitoring of comorbidities in pandemic scenarios that challenge immune homeostasis.

**Keywords:** HIV, SARS-CoV-2, T cell polarization, Inflammasome, ART

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Dados globais sobre HIV/AIDS fornecidos pelo UNAIDS para os anos de 2019 a 2022.....	62
<b>Tabela 2</b>	Sequências de primers utilizados para avaliação da via do inflamassoma e perfis de exaustão das células imunes.....	82
<b>Tabela 3</b>	Perfil dos pacientes vivendo com HIV.....	84
<b>Tabela 4</b>	Perfil dos pacientes vivendo com HIV mediante testagem para COVID-19.....	84
<b>Tabela 5</b>	Combinação de fármacos para terapia antirretroviral.....	85

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Comparativo de exaustão linfocitária no contexto saudável, COVID-19 e HIV.....	70
-----------------	--	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Avaliação imunofenotípica de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD45 <sup>+</sup> e razão CD4/CD8 em indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o diagnóstico para COVID-19.....	87
<b>Figura 2</b>	Avaliação imunofenotípica de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> e CD45 <sup>+</sup> em indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o sexo e o diagnóstico para COVID-19.....	88
<b>Figura 3</b>	Contagem absoluta de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD45 <sup>+</sup> e razão CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> em indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o esquema terapêutico.....	90
<b>Figura 4</b>	Expressão relativa de mRNA de marcadores de polarização Th2/Th17/Th22, exaustão celular e componentes do inflamassoma em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o diagnóstico para COVID-19.....	92
<b>Figura 5</b>	Expressão relativa de mRNA de marcadores de polarização Th2/Th17/Th22, exaustão celular e componentes do inflamassoma em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo a carga viral plasmática (CV).....	93
<b>Figura 6</b>	Expressão relativa de mRNA de marcadores de polarização Th2/Th17/Th22, de exaustão celular e componentes do inflamassoma em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o esquema terapêutico.....	94
<b>Figura 7</b>	Expressão relativa de mRNA de marcadores imunológicos em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o esquema terapêutico (inibidores de integrase - INSTI ou inibidores de protease - PI) e diagnóstico para COVID-19.....	96
<b>Figura 8</b>	Expressão relativa de mRNA de marcadores imunológicos em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo a carga viral plasmática (CV) e diagnóstico para COVID-19.....	98

<b>Figura 9</b>	Expressão relativa de mRNA de marcadores imunológicos em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o sexo (masculino e feminino) e diagnóstico para COVID-19.....	101
-----------------	---	-----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
1.1.1 Objetivo geral.....	20
1.1.2 Objetivos específicos.....	20
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: O VÍRUS QUE SALGOU A SANTA CEIA.....</b>	<b>21</b>
2.1.1 A construção social da epidemia: descoberta do HIV e os primeiros marcos terapêuticos.....	21
2.1.2 O nascimento de uma epidemia social: como a identidade das populações moldou a resposta ao HIV/AIDS.....	23
2.1.3 Evidências científicas sobre a ascensão da pandemia do HIV: a origem baseada nos fatos.....	27
2.1.4 Epidemiologia do HIV e questões relacionadas às populações-chaves.....	30
2.1.5 HIV: Características gerais da morfologia genética e do ciclo de vida.....	34
2.1.6 Visão geral da resposta imunológica ao HIV, descrição do desenvolvimento da AIDS e da imunossupressão.....	36
<b>2.2 HIV: TRANSMISSÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....</b>	<b>39</b>
2.2.1 Rotas de infecção: Mecanismos e fatores de risco na transmissão do HIV.....	39
2.2.2 Testagem para o HIV: Jacques Clouseau da virologia e suas limitações sobre-humanas.....	44
2.2.3 Evolução clínica da infecção pelo HIV: do contágio à AIDS.....	47
2.2.4 TARV e distribuição pelo Sistema Único de Saúde (SUS).....	49
2.2.5 PrEP e PEP no Brasil: Estratégias atuais e tendências futuras.....	52
<b>2.3 ENCONTRO DE PANDEMIAS: IMPACTOS DA COVID-19 NA PANDEMIA DO HIV.....</b>	<b>57</b>
2.3.1 Papel do HIV na gravidade da COVID-19: Uma associação de múltiplos fatores.....	57
2.3.2 Acesso e continuidade do cuidado em HIV durante a pandemia de COVID-19.....	60
<b>2.4 ASPECTOS DA BIOLOGIA DO HIV E DA INTERAÇÃO COM O SARS-CoV-2.....</b>	<b>62</b>



2.4.1 <i>Crosstalk</i> imunológico entre HIV e SARS-CoV-2: Impacto sobre os linfócitos T auxiliares na resposta imune e na progressão da doença.....	62
2.4.2 Polarização de linfócitos T na infecção pelo HIV e na COVID-19: Semelhanças, diferenças e a importância do equilíbrio.....	65
2.4.3 Linfócitos T como repartições públicas: existem, mas não funcionam – hiperestimulação e exaustão imunológica.....	68
<b>2.5 MORTE CELULAR: INFLAMASSOMA, FOGO NO PARQUINHO, HIV E COVID-19.....</b>	<b>72</b>
2.5.1 Contextualizando a morte celular de linfócitos T na infecção pelo HIV.....	72
2.5.2 Piroptose: do fogo (pyro) à queda (tosis).....	73
2.5.3 Piroptose, HIV e a morte celular do espectador: <i>Lymphocyte panic attack!!</i> .....	74
2.5.4 Inflamassoma e COVID-19.....	76
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>80</b>
<b>3.1 INDIVÍDUOS E COLETAS.....</b>	<b>80</b>
<b>3.2 DIAGNÓSTICO PARA COVID-19.....</b>	<b>80</b>
<b>3.3 ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA RELATIVA.....</b>	<b>81</b>
3.3.1 Extração de RNA e síntese de cDNA.....	81
3.3.2 Design de primers e estimativa de eficiência para qPCR.....	81
3.3.3 Avaliação da expressão relativa por qPCR.....	82
<b>3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>83</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>84</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>102</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>107</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA</b>	
<b>ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o seu surgimento em 2019, a Doença do Coronavírus de 2019 (COVID-19) tem sido objeto de intensa investigação científica, revelando não apenas uma alta transmissibilidade, mas também uma complexa natureza multissistêmica. A gravidade da doença está fortemente associada a uma resposta imune desregulada, marcada por infiltração celular exacerbada, hiperinflamação e a tempestade de citocinas, fenômenos que resultam em danos teciduais e disfunções orgânicas em diferentes fases da infecção, incluindo a COVID longa (Montani et al., 2022). Esse perfil inflamatório favorece a ativação sustentada de linfócitos, resultando em exaustão imunológica, apoptose e desregulação da homeostase imune (Fathi; Rezaei, 2020; Rha; Shin, 2021; Zanza et al., 2022).

Curiosamente, esse padrão imunopatológico ecoa mecanismos já descritos na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ocorre principalmente na fase inicial e em pacientes sem terapia antirretroviral eficaz, sendo impulsionada pela replicação viral, ativação imune crônica, exaustão e apoptose. Entretanto, mesmo com controle viral, alterações imunológicas podem persistir em indivíduos com infecção crônica controlada. (Garg; Mohl; Joshi, 2012; Pérez et al., 2019; Khanal et al., 2020; Barbera et al., 2021). Ainda que os mecanismos moleculares envolvidos não estejam completamente elucidados, reconhece-se que a inflamação persistente compromete a resposta imune adaptativa e favorece a progressão da doença (Zeng; Haase; Schacker, 2012; Doitsh; Greene, 2016).

Embora distintas em sua origem e dinâmica de disseminação, as duas pandemias expuseram um ponto em comum que transcende os aspectos clínicos: ambas refletiram e amplificaram desigualdades sociais já existentes. Enquanto o HIV/AIDS escancarou o impacto desproporcional sobre populações historicamente marginalizadas, como pessoas LGBTQIAPN+ e usuários de drogas, a COVID-19 evidenciou a vulnerabilidade de comunidades economicamente desfavorecidas, onde o acesso desigual a serviços de saúde, trabalho seguro e isolamento adequado contribuiu para a maior morbimortalidade. Assim, mais do que doenças infecciosas, HIV e COVID-19 se consolidaram como fenômenos que tensionam fronteiras sociais, políticas e econômicas (Pellowski et al., 2013; Beltran et al., 2022).

Nesse cenário, as semelhanças na resposta imunológica entre essas duas infecções tornam-se ainda mais relevantes. A ativação crônica, o colapso funcional dos linfócitos e a

sinalização inflamatória exacerbada são aspectos comuns que têm sido explorados na tentativa de compreender os impactos da coinfeção. Durante a pandemia de COVID-19, pessoas vivendo com HIV (PVHIV) foram classificadas como grupo de risco para formas graves da doença, o que motivou sua priorização nos esquemas vacinais. No entanto, observações clínicas têm revelado um paradoxo: muitos desses indivíduos apresentaram quadros leves ou assintomáticos, desafiando suposições iniciais e apontando para lacunas importantes no entendimento da interface entre imunossupressão, inflamação e vulnerabilidade clínica (Tien et al., 2010; Tay et al., 2020; Zhu et al., 2020).

Diante disso, propõe-se que fatores imunológicos podem ter contribuído para a minimização de sintomas clínicos de COVID-19 em PVHIV com HIV coinfectadas pelo SARS-CoV-2. Diante desse cenário, levanta-se a hipótese de que, em indivíduos vivendo com HIV, mecanismos imunológicos específicos possam modular a resposta ao SARS-CoV-2, contribuindo para quadros clínicos leves ou assintomáticos. Dessa forma, objetiva-se a investigação da expressão gênica relativa da resposta imune de PVHIV coinfectadas pelo SARS-CoV-2, na fase pré-vacinal da pandemia de COVID-19, com ênfase na caracterização da polarização de linfócitos, de aspectos da via do inflamassoma, de indícios de exaustão e da influência de parâmetros clínicos individuais nos processos imunológicos observados.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Investigar a expressão gênica relativa de genes relacionados à resposta imunológica de pessoas vivendo com HIV que foram coinfectadas com SARS-CoV-2, de forma assintomática, na fase pré-vacinação para COVID-19.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

- Estudar os marcadores canônicos das polarização Th2 (GATA3), Th17 (STAT3) e Th22 (FOXO4) em linfócitos T CD4<sup>+</sup> isolados de PVHIV coinfectadas.
- Estudar componentes da via do inflamassoma em linfócitos e monócitos isolados de PVHIV coinfectadas.
- Avaliar marcadores de ativação e exaustão em linfócitos e monócitos isolados de indivíduos coinfectados.
- Investigar possíveis influências de parâmetros clínicos dos indivíduos vivendo com HIV nos processos imunológicos.
- Verificar se há correlação entre os resultados obtidos com a ausência de manifestações clínicas claras da COVID-19 nos pacientes amostrais.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: O VÍRUS QUE SALGOU A SANTA CEIA

#### 2.1.1 A construção social da epidemia: descoberta do HIV e os primeiros marcos terapêuticos

As primeiras notificações formais de impacto global da semiologia que viria a ser conhecida como AIDS aconteceu no ano de 1981 em Los Angeles na Califórnia. Cinco jovens homossexuais foram atendidos pelo sistema de saúde apresentando pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* associada a ulcerações cutâneas arroxeadas conhecidas como sarcoma de Kaposi, ambas relacionadas ao sistema imunológico enfraquecido (Centers for Disease Control (CDC), 1981; Grabar; Costagliola, 2021). Diante da falta de informações acerca da doença ainda desconhecida, da alta de notificações e do aterrador semblante debilitado impresso na população, ondas de preconceitos passaram a atingir grupos minoritários, sobretudo homens gays e usuários de drogas, por, pelo menos, três anos após os primeiros casos (Greene, 2007; Mayer et al., 2021).

Em 1982, a até então denominada popularmente como “peste gay” foi nomeada pelo Centro de Controle de Doenças (CDC, do inglês, *Center for Disease Control*) como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) e as primeiras teorias acerca de suas causas e modos de transmissão começaram a ser correlacionadas ao estilo de vida das populações mais vulneráveis (Centers for Disease Control (CDC), 1981, 1986). No final deste mesmo ano, diante de evidências epidemiológicas e de uma série de casos envolvendo hemofílicos contaminados por transfusão sanguínea, emergiram indícios de que, na verdade, a AIDS se tratava de uma doença infecciosa transmitida através de fluidos corporais infectados (Centers for Disease Control (CDC), 1982b).

Ainda nesse preâmbulo, a ausência de reconhecimento do agente causador e, conseqüentemente, de mecanismos de testagem e triagem nos bancos de sangue, culminaram no aumento de casos envolvendo hemofílicos. Nesse contexto, foi notificado também um caso de possível transmissão perinatal, gerando comoção e reivindicações por mais pesquisas no escopo da AIDS (Greene, 2007). A partir dos estudos produzidos, foi possível compreender que a vulnerabilidade às infecções oportunistas promovida pela doença decorria da rápida

diminuição das linfócitos T CD4<sup>+</sup>, principais células de defesa circulantes. Essa descoberta levou à sugestão de que o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV, do inglês, *Human T-cell Lymphotropic Virus*), um retrovírus com tropismo por linfócitos T CD4<sup>+</sup>, ou algum outro retrovírus intimamente relacionado a ele poderia ser o agente etiológico (Barré-Sinoussi et al., 1983).

Nos dois anos seguintes, a evidência da transmissão entre imigrantes homossexuais no continente europeu, ou seja, pessoas que, aparentemente, não se enquadravam nos comportamentos de risco para a época, junto ao colapso nos bancos de sangue, foram fundamentais para a reavaliação da associação da AIDS a homens gays (Centers for Disease Control (CDC), 1983; Pitchenik et al., 1983; Mayer et al., 2021). Em consonância a essa descoberta, em 1984, estudos foram conduzidos e trouxeram importante destaque para a transmissão homossexual, principalmente, em países situados no continente africano (Peeters et al., 2024).

Em 1985, a partir do isolamento do vírus de indivíduos infectados, tornou-se possível os estudos que afastaram a possibilidade de infecção por um HTLV já conhecido. O isolamento ocorreu por dois grupos de pesquisa distintos: um estadunidense, liderado por Robert Charles Gallo, e outro francês, liderado por Françoise Barré-Sinoussi. Ambos os grupos, inicialmente, observaram semelhanças entre o vírus desconhecido e o HTLV, no entanto, o grupo estadunidense o denominou HTLV-III, enquanto o grupo francês o chamou de Vírus Associado à Linfadenopatia (LAV, do inglês, *Lymphadenopathy Associated Virus*) (Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1984). Em 1986, esses mesmos estudos foram utilizados como base para que o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus unificasse a nova descoberta e cunhasse o nome Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV, do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*) (“What to call the AIDS virus?”, 1986).

A partir da identificação do HIV, seu genoma foi sequenciado e alguns dos principais eventos relacionados à patogenia da AIDS foram conhecidos por meio da identificação de três enzimas chave nesse processo. Essas descobertas proporcionaram, ainda em 1985, a elaboração dos primeiros testes diagnósticos e, em 1987, a liberação pela FDA (do inglês, *Food and Drugs Association*) da reposição farmacológica da Zidovudina ou Azidotimidina (AZT), em uso exclusivo, como primeiro fármaco de enfrentamento à AIDS (Fischl et al., 1987). O uso da AZT como monoterapia contribuiu de maneira importante para combater a marca de 51% e 85% de probabilidade de morte em um e cinco anos, respectivamente, bem como a transmissão vertical (Connor et al., 1994; Rothenberg et al., 1987). Em meados de

1993, no entanto, foram documentados os primeiros casos de resistência, mostrando-se necessários estudos que descobrissem novos antirretrovirais. Sendo assim, nos anos seguintes, novas terapias farmacológicas e alvos terapêuticos foram apresentados (Maeda et al., 2019; Nunberg et al., 1991).

Em 1996, a fim de lidar com os diferentes mecanismos de resistência viral, implementou-se o conceito de Terapia Antirretroviral Altamente Ativa/Potente (HAART, do inglês, *Highly Active Antirretroviral Therapy*), que combinava pelo menos três drogas com diferentes alvos para o tratamento de indivíduos vivendo com HIV (Collier et al., 1996; Group, 1999; Gulick et al., 1997). Embora esse avanço no tratamento apresentasse um cronograma de medicações complexo, à época, ele foi capaz de reduzir a carga viral, levando os níveis de CD4 a padrões pré-infecção. Dessa forma, a AIDS, antes conhecida como uma doença aguda e praticamente letal, tornou-se um processo crônico e contornável para aqueles que se mantivessem em uso da HAART e dentro das recomendações médicas (Maeda et al., 2019).

No Brasil, os primeiros casos de HIV/AIDS foram notificados entre 1981 e 1982 e rapidamente se espalharam pelo país com maior incidência nas cidades mais populosas. Os grupos de risco identificados coincidiam com os já conhecidos, destacando-se, no entanto, a transmissão heterossexual e a infecção na infância – associada tanto à transmissão perinatal quanto à prostituição na tenra idade (Galvão, 2005). Em relação às políticas de combate à epidemia, manifestações civis, jurídicas e científicas obtiveram êxito em romper as resistências governamentais, contribuindo para a criação de um programa nacional de controle da AIDS baseado nos direitos humanos e na Constituição recém-restabelecida. Esse marco permitiu que, já em 1985, PVHIV tivessem acesso ao tratamento para infecções oportunistas; em 1991, à monoterapia com AZT; e, posteriormente, à HAART, cuja produção nacional foi viabilizada pelo mesmo projeto. Entre as combinações iniciais distribuídas gratuitamente pelo SUS, destacava-se o uso conjunto de zidovudina, lamivudina e indinavir. (Levi; Vitória, 2002; Agostini et al., 2019).

#### 2.1.2 O nascimento de uma epidemia social: como a identidade das populações moldou a resposta ao HIV/AIDS

O estigma relacionado ao HIV tem como consequência diversas formas de discriminação, incluindo violência, marginalização e atitudes de julgamento em relação aos

grupos desproporcionalmente afetados, como homossexuais, minorias étnicas, usuários de drogas injetáveis e pessoas de países onde o HIV é endêmico (Herek, 1999). Esse estigma pode ser dividido em diferentes dimensões: o estigma promulgado, que envolve atos concretos de discriminação; o estigma antecipado, que reflete o medo ou a expectativa de enfrentar preconceito no futuro; e o estigma internalizado, que diz respeito à aceitação de crenças negativas sobre si mesmo devido ao diagnóstico positivo (Dessie; Zewotir, 2024). Grande parte dessas manifestações decorre de ideias equivocadas sobre a transmissão do HIV e de concepções moralizantes que vinculam a infecção a comportamentos ou identidades específicas. Assim, o termo "grupo de risco" reforçou, por muitos anos, a segregação, o que intensificou a exclusão social e a perpetuação da marginalização (Herek, 1999).

O estigma relacionado ao HIV exerceu impacto sobre a resposta inicial à epidemia. Nos Estados Unidos, em especial, tal estigma contribuiu para a negligência governamental e um viés na cobertura midiática. Conforme demonstrado por Shilts (1988), o governo Reagan, por quase quatro anos, adotou uma postura de inércia frente à epidemia, sob a percepção de que a doença afetava majoritariamente homens gays, sendo, portanto, considerada de baixa relevância (King, 1989). Paralelamente, a mídia, ainda que difundisse informações importantes sobre a doença, reforçou estereótipos associados às chamadas "populações de risco", perpetuando a marginalização social e limitando a eficácia das campanhas de conscientização, especialmente devido às atitudes "antigays" prevalentes na época (Stipp; Kerr, 1989).

No Brasil, o impacto do estigma associado ao HIV seguiu os padrões observados nos Estados Unidos, com forte influência da mídia estrangeira na construção de narrativas estigmatizantes (Snyder; Rouse, 1995). Manchetes como "Tragédia venérea: o mal dos homossexuais americanos", publicadas nos jornais nacionais na década de 1980, reforçavam a associação direta entre a AIDS e o "*homossexualismo masculino*", reproduzindo informações enviesadas de agências norte-americanas (Nascimento, 2005; Souza et al., 2023). Em contraposição à onda de preconceitos, a postura de celebridades foi essencial para amortecer o estigma. Exemplos emblemáticos incluem a imagem da Princesa Diana apertando a mão de um paciente com AIDS sem luvas, o anúncio público de Magic Johnson, jogador de basquete heterossexual, vivendo com HIV, e a comoção causada pela morte de figuras públicas como Rock Hudson, Freddie Mercury, Cazuza e o estilista brasileiro Markito (Brown; Basil, 1995; Greene, 2007).



No meio acadêmico, a construção inicial de modelos explicativos para a AIDS também esteve imbuída de preconceitos e moralismos, refletindo uma percepção limitada e enviesada da doença. Denominações como "câncer gay" ou "imunodeficiência ligada ao homossexualismo" exemplificam como a homossexualidade foi tratada como o principal fator explicativo da epidemia. Além disso, entrevistas de cientistas da época reforçaram essa visão estigmatizante, ao relacionar a prática do sexo anal a uma suposta relação direta com a imunossupressão, argumentando que "o esperma introduzido no homossexual inocula antígenos que desequilibram o sistema de defesa do organismo" (Nascimento, 2005). Tais declarações, amplamente divulgadas, influenciaram não apenas o imaginário popular, que atribuía valor ao parecer médico-científico, mas também a conduta de profissionais de saúde, justificando práticas discriminatórias. Estratégias preventivas, como o uso de preservativos, por exemplo, eram, frequentemente, postas à prova em detrimento de recomendações conservadoras, como celibato, masturbação e abolição da prática anal apontadas por alguns cientistas como únicas formas de prevenção realmente seguras (Weller, 1993).

Esse contexto de estigmatização alcançou também os ambientes de saúde, onde relatos de discriminação incluíram desde a recusa de tratamento e a realização de testes de HIV sem consentimento até violações de confidencialidade e práticas humilhantes por parte de profissionais (King, 1989; Schuster et al., 2005). Esses comportamentos refletem o que Skrabanek denominou de imposição de normas de conduta, em que apenas indivíduos que seguem determinados padrões são considerados dignos de cuidados. De forma complementar, Ross (1989) argumenta que esse processo de exclusão se fundamenta em preconceitos que associam estilos de vida socialmente lidos como não normativos a atitudes negativas em relação aos pacientes (King, 1989).

Embora já em 1983 o CDC tenha identificado com clareza as principais vias de transmissão do HIV – contato sexual, compartilhamento de agulhas contaminadas e exposição a sangue infectado – e descartado o risco de transmissão por contato casual – alimentos, água, ar ou superfícies – o impacto do estigma e das concepções errôneas dificultou a disseminação dessas informações. A negligência inicial, combinada com barreiras informacionais e discriminação, agravou a propagação do HIV e contribuiu para a perpetuação de desigualdades na resposta à epidemia.

À vista disso, um estudo realizado por Herek et al. (2002), nos Estados Unidos analisou percepções e atitudes em relação a PVHIV (PVHIV) ao longo da década de 1990, utilizando dados de 538 indivíduos entrevistados entre 1990 e 1991, 1309 em 1997 e 669 em

1999. Os resultados revelaram altos níveis de estigma e desinformação. Quase metade dos participantes associava a responsabilidade pela doença às PVHIV, com afirmações de que "tiveram o que mereciam" ou que não se preocupavam em evitar a transmissão a outras pessoas. Além disso, cresceu ao longo da década a proporção de respostas incorretas sobre formas de transmissão, com muitos acreditando, em igual ou maior proporção à metade dos entrevistados, que situações de contato casual – como compartilhar copos, utilizar banheiros públicos ou até beijar na bochecha – poderiam transmitir o HIV. Os entrevistados também demonstraram comportamento de evitação em relação às PVHIV, incluindo evitar colegas de trabalho, orientar os filhos a evitarem colegas soropositivos e resistir a frequentar espaços compartilhados (Herek; Capitanio; Widaman, 2002).

Diante do preconceito e da desinformação que marcaram as primeiras décadas da epidemia de HIV/AIDS, movimentos sociais e projetos governamentais foram fundamentais para o enfrentamento da doença e de seus estigmas. A criação de organizações como a *Gay Men's Health Crisis* em Nova York e a *AIDS Coalition to Unleash Power (ACT UP)*, que promoveu marchas em defesa dos direitos dos pacientes, são exemplos de como a mobilização civil foi uma resposta direta à negligência institucional. No Brasil, grupos como a Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA) e o Grupo pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS (Grupo pela VIDDA) foram fundamentais na disseminação de informações, no oferecimento de suporte e na criação de um movimento mais amplo para desestigmatizar aqueles afetados pela doença. Em âmbito global, iniciativas como o *AIDS Memorial Quilt* e o *Ryan White CARE Act*, nos Estados Unidos, demonstraram como a articulação entre movimentos sociais e políticas públicas pioneiras possibilitou avanços tanto no cuidado aos pacientes quanto na promoção de uma abordagem mais humanizada para a epidemia (Levi; Vitória, 2002; Nascimento, 2005; Greene, 2007).

Além disso, a epidemia impulsionou transformações nas nomenclaturas e nos discursos relacionados ao HIV/AIDS e às populações afetadas. Termos pejorativos, como “aidético” ou “viciado”, foram substituídos por designações mais neutras, como “pessoas vivendo com HIV” e “usuários de drogas injetáveis” (UDIs), enquanto a expressão “trabalhadoras sexuais” passou a ser usada em substituição a “prostitutas”. No campo científico, a inclusão da categoria “homens que fazem sexo com homens” (HSH) nas estratégias de prevenção também é um exemplo de como a linguagem pode ser usada para articular debates sobre gênero e sexualidade, promovendo uma visão mais inclusiva e menos normativa. Assim, os movimentos sociais e os ajustes discursivos caminharam juntos no

enfrentamento da epidemia, transformando não apenas as políticas públicas, mas também o imaginário coletivo sobre HIV/AIDS (Parker; Barbosa, 1996).

O estigma relacionado ao HIV/AIDS permanece como um obstáculo central no combate à epidemia, com efeitos diretos sobre o acesso ao diagnóstico precoce, às profilaxias e à adesão ao tratamento antirretroviral (TARV). A discriminação em ambientes de saúde intensifica a marginalização das PVHIV, especialmente entre grupos já vulneráveis, como pessoas trans, mulheres heterossexuais e homens que fazem sexo com homens (HSH) (Rice; Hudson; Noll, 2022; Gruszczyńska; Rzeszutek, 2023). Esses fatores dificultam a busca por cuidados de saúde, retardam o início do tratamento e aumentam as taxas de abandono, perpetuando ciclos de exclusão social. Particularmente no caso das pessoas trans, a ausência de políticas públicas específicas e de abordagens de afirmação de gênero nos sistemas de saúde agrava a desconfiança em relação às instituições, o que compromete significativamente a prevenção e o cuidado adequados (Hatzenbuehler, 2009; Poteat; Wirtz; Reisner, 2019; Mayer et al., 2021).

Nos Estados Unidos, a criminalização da exposição ao HIV exemplifica o impacto do estigma institucionalizado. Na Carolina do Sul, por exemplo, a exposição ao HIV é tratada com penalidades mais severas do que outras doenças infecciosas, como sífilis e hepatite, evidenciando um viés discriminatório às PVHIV. Tais leis, criadas em um contexto inicial de medo e desinformação, ignoram avanços científicos que comprovam sua ineficácia na redução da transmissão. Pelo contrário, estudos demonstram que políticas desse tipo estão associadas à diminuição da testagem e à menor probabilidade de PVHIV revelarem seu estado sorológico. Quando somadas à ausência de políticas públicas direcionadas a populações vulneráveis, essas legislações alimentam um ciclo de desinformação, exclusão e perpetuação de desigualdades (Cann; Harrison; Qiao, 2019; Purcell, 2021).

### 2.1.3 Evidências científicas sobre a ascensão da pandemia do HIV: a origem baseada nos fatos

A identificação do HIV em indivíduos do Haiti e da África Central, em meados de 1984, foi um marco que ampliou as investigações além das fronteiras norte-americanas (Centers for Disease Control (CDC), 1982a). A partir dessas descobertas, foi possível mapear que o vírus, na verdade, havia sido introduzido na América do Norte cerca de uma década após o reconhecimento clínico da "doença magra" (do inglês, *slim disease*), uma condição amplamente conhecida em África como característica semelhantes às infecções pelo HIV

(Serwadda et al., 1985; Worobey et al., 2016). Dessa forma, apesar de os primeiros casos terem sido oficialmente relatados nos Estados Unidos no início da década de 1980, análises moleculares e epidemiológicas posteriores confirmaram que o epicentro inicial da disseminação global do HIV foi na África Central, com destaque para a República Democrática do Congo (Gryseels et al., 2019; Vidal et al., 2000; Worobey et al., 2008).

Estudos soroepidemiológicos demonstraram que uma parcela significativa da população em certas regiões africanas já havia sido infectada pelo HIV antes de 1980, sugerindo que a transmissão do vírus precede os primeiros relatos de AIDS (Buvé; Bishikwabo-Nsarhaza; Mutangadura, 2002). Além disso, análises epidemiológicas moleculares também apontaram que o HIV chegou à América Latina via Haiti na década de 1960, reforçando a África como origem e epicentro da pandemia (Gilbert et al., 2007). Posteriormente, estudos filogenéticos confirmaram essa origem, associando o HIV ao vírus da imunodeficiência símia (SIV, do inglês *Simian Immunodeficiency Virus*), encontrados em primatas não humanos africanos (Bailes et al., 2003; Ma et al., 2014; Peeters et al., 2024).

A hipótese de origem simiesca para o HIV ganhou força em 1983, com a identificação de um SIV em um macaco rhesus em cativeiro que apresentava sintomas semelhantes à AIDS. Investigações subsequentes identificaram macacos do gênero *Cercopithecus*, nativos da África Ocidental, também em cativeiro, como hospedeiros reservatórios do SIV isolado (Henrickson, 1983; Lowenstine et al., 1986). Estudos com chimpanzés, gorilas e outros primatas nativos africanos concluíram que as transmissões interespecíes responsáveis pela origem do HIV ocorreram por contato direto ou indireto, inicialmente, entre primatas e, em seguida entre primatas infectados e humanos (Hahn et al., 2000). Evidências então sugeriram que SIVs encontrados em chimpanzés e gorilas da África centro-ocidental são os parentes mais próximos do HIV. Além disso, SIVs isolados de macacos *Cercopithecus* apresentam alta similaridade genética com o HIV, corroborando a hipótese de múltiplos eventos de transmissão e recombinação entre espécies (Keele et al., 2006; Van Heuverswyn et al., 2006; Li et al., 2012).

A partir desses achados, o HIV foi classificado em dois tipos, HIV-1 e HIV-2, com diferenças genéticas, antigênicas e geográficas. O HIV-1, identificado em 1983, está associado à pandemia global, enquanto o HIV-2, descoberto em 1985, concentra-se na África Ocidental. Ambos resultaram de transmissões independentes de SIVs para humanos (Bbosa; Kaleebu; Ssemwanga, 2019).

O HIV-1 é dividido em quatro grupos: M (Major), O (Outlier), N (Non-M, Non-O) e P. O grupo M, responsável pela vasta maioria das infecções globais, foi identificado na República Democrática do Congo, onde apresentou uma diversidade genética significativa, sugerindo um epicentro local. Já os grupos O, N e P, de menor impacto epidemiológico, foram identificados principalmente em Camarões. Filogeneticamente, os grupos M e N têm origem nos chimpanzés encontrados nas regiões sudeste e centro-sul de Camarões, enquanto os grupos O e P derivam de gorilas que habitavam florestas tropicais do oeste de Camarões. (Mourez; Simon; Plantier, 2013; Villabona-Arenas et al., 2015; Bbosa; Kaleebu; Ssemwanga, 2019). Evidências retrospectivas mostraram que o HIV-1 já circulava entre humanos décadas antes do reconhecimento da AIDS, como revelado por amostras coletadas na década de 1960 em Kinshasa e outros relatos isolados.

Por outro lado, o HIV-2, embora filogeneticamente próximo ao HIV-1, possui características epidemiológicas distintas. Menos transmissível, menos patogênico e evoluindo com cargas virais mais baixas, é classificado em nove grupos (A-I), dos quais apenas os grupos A e B possuem relevância epidêmica, concentrando-se na África Ocidental (Gottlieb et al., 2006; Visseaux et al., 2016). O grupo A circula principalmente no Senegal, Guiné-Bissau e Gâmbia, enquanto o grupo B predomina na Costa do Marfim e Mali. Os ancestrais desses grupos foram identificados em populações de *Cercocebus atys*, nativos das mesmas regiões (Gao et al., 1992). Estudos moleculares datam a origem dos grupos epidêmicos A e B em meados da década de 1930, com hipóteses de que conflitos e migrações humanas tenham contribuído para sua disseminação inicial (Wertheim; Worobey, 2009; Ayoub et al., 2013).

Embora as circunstâncias exatas da transmissão dos vírus da imunodeficiência símia para humanos ainda sejam incertas, a origem e disseminação do HIV pode ser associada a múltiplos eventos de interação humana com primatas infectados. A caça e o consumo de carne de primatas, por exemplo, expuseram os humanos a secreções e sangue contaminados, representando uma fonte plausível de infecção inicial. Além disso, o contexto histórico de colonização africana, marcado por exploração social e econômica, gerou condições de extrema pobreza, alimentação inadequada e práticas sexuais exploratórias, ampliando os riscos de transmissão. Ainda nesse contexto, campanhas de vacinação contra varíola e tratamento de tripanossomíase realizadas sob condições sanitárias precárias também podem ter atuado como veículos de disseminação em larga escala (Chitnis; Rawls; Moore, 2000; Sousa; Müller; Vandamme, 2017).

Segundo Sousa et al. (2021), outro fator relevante foi o aumento de infecções sexualmente transmissíveis - especialmente aquelas associadas a úlceras genitais - entre africanos e europeus durante o período entre 1910 e 1920, na região do epicentro inicial da pandemia de HIV-1. Esse cenário, associado à pobreza, exploração sexual e desigualdades no diagnóstico e tratamento, pode ter favorecido a transmissão sexual do vírus. Essas condições, por sua vez, coincidem com estimativas filogeográficas que situam o surgimento do HIV-1 no sudeste de Camarões e sua disseminação pela urbanização de Kinshasa, no Congo Belga, na década de 1930 (Sousa et al., 2021). Sendo assim, embora nenhuma dessas hipóteses seja conclusiva, os registros históricos e moleculares sustentam que uma combinação de fatores sociais, biológicos e históricos contribuiu para a adaptação progressiva do vírus ao organismo humano (Sousa; Müller; Vandamme, 2017).

#### 2.1.4 Epidemiologia do HIV e questões relacionadas às populações-chaves

Desde os primeiros diagnósticos oficiais de AIDS na década de 1980, a trajetória da pandemia de HIV tem sido marcada por aumentos consecutivos no número de casos e pela ampliação de esforços globais para enfrentá-la. Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava que entre 5 e 10 milhões de pessoas estavam infectadas com o HIV, enquanto o número de casos de AIDS relatados representava apenas uma fração do total real, devido à subnotificação e ao subreconhecimento em várias regiões. Nesse mesmo período, algumas áreas já apresentavam taxas alarmantes de infecção, com 4 - 15% de adultos saudáveis infectados na população geral e até 80% em grupos de alto risco (WHO, 1987). Em 1991, o número cumulativo de casos de AIDS estimados pela OMS alcançava 1,475 milhão, enquanto os dados relatados oficialmente somavam apenas 446.681 casos, reforçando um cenário de disparidade entre a realidade epidemiológica e os registros oficiais (Chin, 1991).

Durante a década de 1990, o número de PVHIV cresceu anualmente em 13,7%, com os casos incidentes atingindo o pico global em 1997, quando 3,3 milhões de novas infecções foram registradas (Jahagirdar et al., 2021). Já entre 2010 e 2023, os avanços no enfrentamento do HIV e da AIDS promoveram efeitos importantes nos indicadores epidemiológicos globais. O número de PVHIV aumentou de 30,7 milhões em 2010 para 37,7 milhões em 2020 e 39,9 milhões em 2023. Contudo, na contramão, o número de novas infecções diminuiu, com uma redução de 39%, passando de aproximadamente 1,7 milhões em 2010 para 1,3 milhão em 2023. No que se refere às mortes anuais relacionadas à AIDS, após um pico de 1,8 milhão em

2004, esse número foi de aproximadamente 1,3 milhão em 2010, caindo para 690.000 em 2020 e 630.000 em 2023. Essas estatísticas, apresentadas em 2024 no relatório do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) a partir de dados colhidos em 2023, validam o avanço no acesso à prevenção e ao tratamento, que beneficia aproximadamente 30,7 milhões de indivíduos (Chain; Mann, 1990; Mahy et al., 2021; UNAIDS, 2004, 2024).

No contexto da pandemia de HIV, grupos de indivíduos apresentam vulnerabilidade desproporcional tanto à infecção quanto aos estigmas sociais e estruturais associados. Essas populações, denominadas pela UNAIDS e pela OMS como populações-chave, incluem profissionais do sexo, gays e outros homens que fazem sexo com homens, pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, pessoas trans e pessoas privadas de liberdade. Não apenas impactadas mais severamente, essas populações também se relacionam com a pandemia por meio de dinâmicas particulares, evidenciando a necessidade de intervenções específicas e direcionadas (Baggaley et al., 2015; WHO, 2022; UNAIDS, 2024).

Dados globais fornecidos pelo relatório anual da UNAIDS corroboram e explicitam essa vulnerabilidade. Entre adultos de 15 a 49 anos, gays e outros homens que fazem sexo com homens foram responsáveis por 20% das novas infecções, em comparação aos 12% observados em 2010. Profissionais do sexo e seus clientes responderam por 8% e 10% das infecções, respectivamente, enquanto mulheres trans, enfrentando uma das maiores vulnerabilidades, representaram 2%. Adicionalmente, pessoas que fazem uso de drogas injetáveis e parceiros sexuais de indivíduos pertencentes às populações-chave corresponderam a 8% e 2% das infecções, respectivamente. No que tange à população geral, apesar de ainda representar 45% das novas infecções em 2022, essa porcentagem caiu em relação a 2010, quando atingia 56% (UNAIDS, 2024).

Apesar do impacto global consolidado, a definição de populações-chave, frequentemente, baseia-se na prevalência estática do HIV e no tamanho populacional estimado. No entanto, em países da África Subsaariana, onde 71% das PVHIV estão localizadas, a dinâmica e a caracterização das populações-chave exige uma abordagem diferente. Nessas regiões, especialmente no leste e sul do continente, a transmissão ocorre, assim como as tendências mundiais, predominantemente, por meio de relações heterossexuais, destacando mulheres jovens de 15 a 24 anos e crianças de 0 a 14 anos como grupos de alta pertinência epidemiológica (Rao et al., 2018; UNAIDS, 2024)

Na África Austral, composta por países como África do Sul, Moçambique, Zâmbia e Namíbia, mulheres jovens são responsáveis por cerca de 30% de todas as novas infecções por HIV. Na África do Sul, essa faixa etária contabiliza aproximadamente 113.000 novas infecções anuais, superando em mais de quatro vezes os números registrados entre homens jovens. Fatores como relacionamentos transacionais, baixa escolaridade, violência de gênero e insegurança alimentar agravam essa vulnerabilidade. Além disso, crianças de 0 a 14 anos, por sua vez, são afetadas predominantemente pela transmissão vertical. Em 2023, estimou-se que 120.000 crianças adquiriram HIV, elevando o total global de crianças vivendo com o vírus para 1,4 milhão, sendo 86% delas concentradas na África Subsaariana (Dellar; Dlamini; Karim, 2015; Shaw; Hunter, 2012).

Na América Latina, por sua vez, segundo o relatório da UNAIDS, 2,3 milhões de pessoas vivem com HIV, com 120.000 novos casos registrados em 2023. Desses dados, destaca-se o aumento de 9% nas novas infecções entre 2010 e 2023, refletindo um crescimento consistente em oito países desde 2015. Em 2022, 66% das novas infecções ocorreram entre populações-chave e seus parceiros, com destaque para homens gays e outros homens que fazem sexo com homens (aumento de 20% desde 2010), trabalhadores do sexo (42%) e mulheres transgênero (19%). Apesar da redução de 28% nas mortes relacionadas à AIDS na região desde 2010, observa-se aumento em mulheres em países como México, Panamá e Peru (UNAIDS, 2024). No Brasil, país da América Latina com mais casos registrados, 541.759 casos de infecção pelo HIV foram notificados entre 2007 e junho de 2024 compondo um total aproximado de 960.000 PVHIV. Desse total, a maior concentração está na região Sudeste (41,0%), seguida do Nordeste (21,9%). Em 2023, o país registrou 46.495 novos casos, apresentando uma taxa de detecção de 21,8 casos por 100 mil habitantes, o que representa um aumento de 24,1% em relação a 2020 (De Araújo et al., 2024; Ministério da Saúde, 2024).

Ainda no Brasil, as populações negras e jovens adultos são as mais afetadas. Em 2023, 63,2% dos casos notificados envolveram pessoas negras, com prevalência entre pardos (49,7%). Entre jovens de 15 a 24 anos, 23,2% do total de infecções ocorreram nessa faixa etária, sendo 24,8% em homens e 19,4% em mulheres. Entre homens de 20 a 29 anos, os casos representaram 40,3% dos registros no sexo masculino. Mulheres em idade reprodutiva (15 a 49 anos) compuseram 77,7% das novas infecções no sexo feminino, destacando a importância de ações preventivas para evitar a transmissão vertical do vírus. A prática heterossexual foi a principal forma de exposição no sexo feminino (86,4%), enquanto, no



masculino, a categoria predominante foi a de homens que fazem sexo com homens (52,8%). No estado de Pernambuco, até outubro de 2024, foram notificados 2.312 casos de HIV, com predominância entre homens de 20 a 29 anos (596) e mulheres de 40 a 49 anos (174). Assim, como nos dados nacionais (49,7% dos casos registrados), pessoas pardas formam o grupo mais afetado, com 1.468 casos, a orientação sexual heterossexual apresentou o maior número de infecções, com 1.013 casos (Ministério da Saúde, 2024; Pimentel, 2024).

Sendo assim, o controle do HIV/AIDS requer estratégias baseadas em evidências que considerem as particularidades de cada grupo, em especial aquelas das populações-chaves e que promovam políticas de saúde pública direcionadas. Indivíduos que fazem uso de drogas injetáveis, por exemplo, enfrentam a criminalização e o encarceramento, que elevam o risco de infecção por HIV e hepatites. Nesse contexto, programas de redução de danos, como troca de seringas combinados à terapia assistida com opioides, mostraram, em alguns países de alta renda, reduzir em 41% o risco de aquisição do HIV, mas sua cobertura global ainda é limitada (Van Santen et al., 2023). No que se refere ao trabalho sexual, fatores sociais, políticos, estruturais e institucionais impactam diretamente a prevenção. Goldenberg et al. (2015), por meio de uma revisão de literatura, pôde observar que ambientes internos protegidos pareciam favorecer o uso de preservativos, enquanto o estigma, a criminalização e a violência dificultam a adoção de políticas de saúde ocupacional, expondo trabalhadores ao HIV e a coerção. Além disso, os autores apontaram que políticas que diferenciem trabalho sexual consensual de tráfico de pessoas e promovam os direitos humanos são essenciais para reduzir vulnerabilidades (Goldenberg; Duff; Krusi, 2015; Cowan et al., 2019).

Entre HSH e pessoas transgênero, o estigma, a criminalização e a ausência de políticas de afirmação de gênero continuam a restringir o acesso aos serviços de saúde e estratégias preventivas (Poteat et al., 2016, 2022). No que tange especificamente gays e outros HSH, o uso inconsistente de preservativos, práticas inadequadas de uso de lubrificantes e a adesão às profilaxias, representam os principais desafios. Sendo assim, de acordo com Sullivan et al. (2012), campanhas educacionais adaptadas e outras intervenções, como serviços online de aconselhamento, podem reduzir comportamentos de risco e melhorar a adesão aos tratamentos (Sullivan et al., 2012; Sewell et al., 2022; Robbins et al., 2023). Já no caso de pessoas transgênero, modelos de atendimento inclusivos que considerem, principalmente, a diversidade de gênero e promovam a capacitação de profissionais de saúde, são fundamentais para reduzir desigualdades. Além disso, o fortalecimento da visibilidade das profilaxias e

estratégias combinadas de prevenção são fundamentais para melhorar a eficácia e a adesão dos tratamentos e esquemas de prevenção (Poteat et al., 2022).

Diante desse espectro mundial, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS estabeleceu em 2024 metas globais até 2030 que visam enfrentar os desafios apresentados, alinhando-se aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). A estratégia 95-95-95, por exemplo, busca garantir que 95% das PVHIV sejam diagnosticadas, destas 95% estejam em tratamento antirretroviral, e 95% com carga viral suprimida. Além disso, visa-se reduzir as novas infecções em 75% em relação a 2010, garantir acesso à profilaxia pré-exposição e métodos combinados de prevenção, bem como eliminar a transmissão vertical do HIV, alcançando taxas de  $\leq 2\%$ . Para isso, a UNAIDS evoca a priorização do combate ao estigma e discriminação, o fortalecimento de comunidades marginalizadas – incluindo homens gays, profissionais do sexo, pessoas transgênero e usuários de drogas injetáveis – e a mobilização de recursos financeiros coerente e conservados a fim de favorecer tais metas até 2030 (UNAIDS, 2024).

Apesar de progressos significativos em regiões como África Oriental e Austral, onde novas infecções caíram 57% desde 2010 e o tratamento triplicou, preocupam os aumentos de infecções em regiões como Europa Oriental e Ásia Central (49%) e Oriente Médio e Norte da África (61%). Segundo o UNAIDS, esses aumentos como esses decorrem de lacunas em serviços de prevenção, barreiras legais e sociais, suscitando a priorização do combate às desigualdades, do fortalecimento das lideranças políticas e do apoio às comunidades na resposta ao HIV (Stangl et al., 2022; UNAIDS, 2024).

#### 2.1.5 HIV: Características gerais da morfologia, genética e do ciclo de vida

O HIV é um vírus do gênero Lentivirus, pertencente à família Retroviridae que abrange diferentes sorogrupos associados a hospedeiros vertebrados. Possui um nucleocapsídeo cônico, característica comum aos lentivírus, e, como todos os retrovírus, apresenta um genoma de RNA de fita simples (ssRNA) e a enzima transcriptase reversa. Um vírion maduro de HIV é composto por um envelope viral, onde se encontram as glicoproteínas gp120 ancorada pela glicoproteína gp41, ambas derivadas da clivagem enzimática da maior pré-proteína viral, a gp160. A gp120 possui domínios conservados (C1-C5) e variáveis (V1-V5) que influenciam o reconhecimento pelo receptor CD4 e co-receptores CCR5 ou CXCR4. Já a gp41 apresenta regiões hidrofóbicas e uma hélice de fusão, essenciais para a

entrada do vírus na célula. Além disso, o vírus possui uma matriz (p17) que reveste externamente um capsídeo (p24), onde se encontram proteínas de nucleocapsídeo (p7/p9), responsáveis por estabilizar o material genético, proteases, integrases e a transcriptase reversa (Hemelaar, 2012).

O genoma do HIV é composto por duas cópias independentes de RNA de fita simples e senso positivo, com tamanho variando entre 8 e 10 kb, e contém cerca de 9 genes conhecidos, como gag, pol e env, que codificam 16 proteínas, sendo elas, estruturais (matriz, capsídeo, nucleocapsídeo e p6), enzimas (protease, transcriptase reversa e integrase), proteínas do envelope (gp120 e gp41), proteínas reguladoras (Tat e Rev) e proteínas acessórias (Vif, Vpr, Vpu e Nef) – sendo a proteína Vpu exclusiva do HIV-1, enquanto a Vpx, do HIV-2 (Korber; Kuiken, 2002; Kapoor; Padival, 2025). O genoma também contém sequências repetidas nas extremidades, chamadas LTRs (Repetições Terminais Longas, do inglês *Long Terminal Repeats*), que atuam como promotores e intensificadores da transcrição viral. Essas sequências recrutam fatores de transcrição do hospedeiro, como Sp1 e NF- $\kappa$ B, permitindo que o HIV explore estados de ativação celular, como inflamação e resposta imune, para intensificar sua replicação (Qu et al., 2016; Guo et al., 2024).

A entrada do HIV nas células do hospedeiro humano ocorre por meio da interação entre a proteína gp120, o receptor CD4 dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> e os co-receptores CCR5 ou CXCR4. A ligação da proteína gp120 ao CD4 promove uma mudança conformacional, criando um novo local de reconhecimento para os co-receptores CCR5 ou CXCR4, cuja interação promove alterações conformacionais na gp41, expondo um peptídeo de fusão. Esse peptídeo se insere na membrana da célula hospedeira, levando à fusão do vírus e à inserção do genoma do HIV (Chan; Kim, 1998; Chinen; Shearer, 2002). As células mais comumente infectadas pelo HIV são os linfócitos T CD4<sup>+</sup>, mas os macrófagos e células dendríticas, que também expressam CCR5, desempenham um papel na disseminação e persistência do HIV, podendo atuar como reservatórios. Embora os linfócitos T CD4<sup>+</sup> sejam os principais alvos do vírus e sua destruição leve à imunossupressão característica da AIDS, os macrófagos e células dendríticas facilitam a infecção em níveis mais baixos de CD4 (Cashin et al., 2011; Barroca; Calado; Azevedo-Pereira, 2014; Calado et al., 2023).

Uma vez dentro da célula, inicia-se o processo de transcrição reversa utilizando o complexo de pré-integração e cujo objetivo é gerar uma fita dupla de DNA e transportá-la ao núcleo por complexos de poros nucleares. No núcleo, o DNA proviral é integrado ao genoma do hospedeiro. Antes da integração, três proteínas virais (Rev, Tat e Nef) são sintetizadas,

sendo as duas primeiras responsáveis pelo sequestro da maquinaria transcricional do hospedeiro e a última pelo transporte de mRNAs virais ao citoplasma para tradução. Após a integralização e tradução, gera-se a proteína precursora GagPol, que será clivada, assim como as proteínas acessórias. As proteínas Vpr, Vif e Vpu atuam inicialmente induzindo a parada do ciclo celular e da resposta antiviral, degradando e bloqueando proteínas essenciais a esses processos. A proteína Vpu também atua na retenção e degradação de receptores CD4 recém-sintetizados, evitando a complexação com as proteínas gp120. A proteína Env é produzida e modificada no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi para gerar a proteína gp160 (precursora de gp120 e gp41), que, em seguida, é clivada e montada na sua estrutura final (Goz; Tuller, 2016; Aiken; Rousso, 2021).

Por fim, novos vírus imaturos são montados contendo dois ssRNAs(+), proteínas virais (Gag, GagPol, Env, Vif, Vpr e Nef), além de cofatores celulares. Os processos de maturação incluem a clivagem de precursores das proteínas estruturais e enzimas virais, preparando os vírions para serem liberados da célula hospedeira por exocitose e para infecção de novas células. A replicação e eliminação viral resultam, para a grande maioria das linfócitos T CD4<sup>+</sup> infectadas pelo HIV, em lise celular (Li; De Clercq, 2016; Ramdas et al., 2020).

#### 2.1.6 Visão geral da resposta imunológica ao HIV, descrição do desenvolvimento da AIDS e da imunossupressão

No que se refere à resposta imunológica ao HIV, muito já está descrito, mas ainda restam arestas, especialmente em relação às respostas iniciais ao vírus. Entretanto, estudos com primatas não humanos infectados a partir das mucosas pelo vírus da imunodeficiência símia mostram uma rápida replicação e disseminação sistêmica viral, acompanhada de uma resposta pró-inflamatória robusta. Além disso, sabe-se que, após a infecção inicial, ocorre uma regulação positiva sistêmica de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e antivirais antes mesmo do início da viremia plasmática. Subsequentemente, à medida que os títulos virais plasmáticos começam a aumentar, níveis de interferon do tipo I, especialmente IFN- $\alpha$ , quimiocinas como CXCL10 e CCL2 e interleucinas como IL-8, IL-10 e IL-12 também podem ser detectados (Sabin; Lundgren, 2013; Kazer; Walker; Shalek, 2020).

Imunologicamente, a infecção pelo HIV pode ser dividida em diferentes fases, cada uma com características distintas. A fase hiperaguda, que ocorre nos primeiros dias após a

infecção, é marcada por intensa replicação viral e ativação da imunidade inata. Em seguida, a fase aguda tardia, que se estende por algumas semanas, coincide com o pico da viremia e o início da ativação das células T e da produção de anticorpos. Após essa fase, a infecção pode evoluir para um estado crônico, que pode durar anos, no qual há um equilíbrio dinâmico entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro. A transição entre essas fases influencia diretamente a eficácia do controle imunológico da infecção e o impacto da resposta inflamatória (Deeks et al., 2015; McMichael et al., 2010).

A partir de estudos utilizando modelos animais, pôde-se elucidar, parcialmente, que vários subconjuntos de células imunes inatas participam da defesa do organismo desde os primeiros momentos após a infecção até o estabelecimento da infecção hiperaguda. Dentre esses componentes, células dendríticas plasmocitoides parecem atuar na produção de interferon tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) em resposta à detecção de RNA/DNA viral, por meio de receptores TLR7 e TLR8, contribuindo para a ativação de outras células imunes. Ainda dentro desse contexto, monócitos e macrófagos produzem fatores antivirais, como CXCL9, CXCL10 e IL-10 (Altfeld; Gale Jr, 2015). Células natural killer, por sua vez, também se expandem e se ativam, expressando genes citolíticos como GZMB (granzima B), PRF1 (perforina) e FASL (Fas ligante), que protegem contra a infecção viral ao limitarem a disseminação do vírus e promoverem a apoptose de células infectadas. Além disso, as células NK de memória CD94/NKG2C<sup>+</sup> podem estar envolvidas na resposta imune ao HIV ao exibirem maior citotoxicidade contra células infectadas, produzirem IFN- $\gamma$  de maneira mais robusta e apresentarem resistência ao fenômeno de exaustão imunológica, contribuindo potencialmente para um melhor controle da carga viral em alguns indivíduos (Scully; Alter, 2016; Board et al., 2022). Ademais, sugere-se que células linfóides inatas (ILCs) dos grupos 1 e 3 presentes no trato gastrointestinal contribuam para respostas pró-inflamatórias, produzindo níveis mais altos de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-22 durante a infecção (Kazer; Walker; Shalek, 2020).

Um aspecto fundamental da resposta imune ao HIV envolve a interação entre a infecção e a microbiota intestinal. O trato gastrointestinal é um dos primeiros locais a sofrer danos significativos, e a depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> presentes comprometendo a integridade da barreira intestinal. Como consequência, há um aumento da translocação microbiana, que pode permitir a passagem de produtos bacterianos para a circulação sistêmica. Isso promove um estado de inflamação crônica persistente, caracterizado pela ativação contínua do sistema imune e pelo agravamento da imunossupressão ao longo do

tempo (Pandiyen et al., 2016; Vidya Vijayan et al., 2017; Vázquez-Castellanos et al., 2018; Vujkovic-Cvijin et al., 2020).

Mais tardiamente, cerca de dias ou semanas após o pico de viremia, as respostas de células T e B são detectadas, no entanto, parecem apresentar disfunção precoce. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup>, enquanto principais células afetadas, apresentam capacidade de resposta ao vírus, porém, de maneira variável. Nesse sentido, linfócitos T CD4<sup>+</sup> específicas do HIV produzem citocinas como IL-17, IFN- $\gamma$  e IL-2 durante a infecção aguda, indicando que algumas células T ainda são funcionais. A presença de IL-17 entre os produtos secretados sugere uma modulação funcional, priorizando vias relacionadas à defesa de mucosas e recrutamento neutrofílico, em detrimento daquelas pró-inflamatórias clássicas ligadas à ativação de macrófagos e resposta celular citotóxica. Outro aspecto importante relacionado aos linfócitos T CD4<sup>+</sup> é a formação de reservatórios virais persistentes nas células de memória em repouso. Esse processo ocorre logo após a integração do DNA viral e é detectável antes da viremia em diferentes tecidos, como o trato gastrointestinal, linfonodos e sistema nervoso central, contribuindo para a persistência da infecção e inflamação crônica, especialmente na ausência ou interrupção do tratamento antirretroviral (Zeng; Haase; Schacker, 2012; Gálvez et al., 2021).

As células T CD8<sup>+</sup> específicas do HIV também são ativadas após o pico da viremia plasmática e estão associadas a um melhor controle da carga viral. A magnitude da resposta ativada das células T CD8<sup>+</sup> está relacionada a uma progressão mais lenta da doença. Contudo, essas respostas têm um efeito antiviral limitado ao longo do tempo, principalmente, segundo trabalhos *in vitro*, pelo desenvolvimento de mutações virais relacionadas ao escape imunológico (McMichael; Rowland-Jones, 2001; Ndhlovu et al., 2015; Fenwick et al., 2019). Além disso, essas células podem sofrer exaustão imunológica, resultando na perda progressiva da função antiviral e na redução da formação de células de memória efectoras de longo prazo (Collins; Gaiha; Walker, 2020; Rha; Shin, 2021). Outro fator que pode influenciar a resposta imune contra o HIV é a atividade das células T reguladoras (Tregs). Embora essas células exerçam uma função imunossupressora essencial para evitar hiperativação imune e danos teciduais, sua ação pode favorecer a persistência viral quando há uma regulação excessiva da atividade de células T CD8<sup>+</sup> e NK. Esse efeito é mediado pela secreção de citocinas imunossupressoras, como TGF- $\beta$  e IL-10, além da expressão de moléculas inibitórias, como CTLA-4 e PD-1, que reduzem a proliferação e função citotóxica dessas

células, limitando a eliminação eficiente das células infectadas pelo HIV (Miles et al., 2015; Kleinman et al., 2018; Jalbert et al., 2019).

De maneira semelhante, as células B também são ativadas durante a infecção hiperaguda e persistem durante a infecção aguda tardia; no entanto, a qualidade das respostas começa a se deteriorar rapidamente. Esse efeito é particularmente evidente nas células B de memória, que são impactadas de maneira mais drástica, uma vez que, ao contrário das células T, não se regeneram eficientemente. Essa disfunção tem implicações diretas na resposta vacinal em PVHIV, reduzindo a durabilidade e eficácia da imunização contra patógenos oportunistas. A terapia antirretroviral precoce tem um impacto significativo na preservação da resposta imune (Moir; Fauci, 2017; Molinos-Albert et al., 2022). Pacientes que iniciam o tratamento nos estágios iniciais da infecção têm maior chance de recuperação da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e de controle da inflamação sistêmica. No entanto, em alguns indivíduos, mesmo com supressão viral eficaz, persistem falhas imunológicas, possivelmente devido à ativação crônica do sistema imune e ao esgotamento das respostas celulares (Masenga et al., 2023; Mazzuti; Turriziani; Mezzaroma, 2023).

Sem tratamento, a maioria dos pacientes infectados pelo HIV pode desenvolver AIDS após uma fase crônica que dura em média 2 a 3 anos, no caso dos indivíduos tidos como progressores rápidos, ou 10 anos ou mais naqueles progressores de longo prazo. Nesse último caso, o paciente pode manter contagem estável de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e uma baixa carga viral, ou ainda apresentar níveis indetectáveis do vírus em seu plasma, sendo, portanto, denominados controladores de elite – cerca de 1% da população infectada (Shi et al., 2022). Na AIDS, ocorre uma queda acentuada nas defesas do organismo, um aumento significativo na carga viral e o surgimento de doenças clínicas graves que representam ameaça à vida. Os sintomas típicos nesse estágio incluem febre persistente por mais de um mês, fadiga, perda de peso, diarreia e aumento generalizado dos linfonodos. Com o tempo, podem surgir uma variedade de infecções oportunistas graves, neoplasias secundárias e doenças neurológicas (Moir; Fauci, 2017).

## **2.2 HIV: TRANSMISSÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

### **2.2.1 Rotas de Infecção: Mecanismos e fatores de risco na transmissão do HIV**

O HIV-1 é transmitido por contato sexual, exposição materno-infantil e inoculação percutânea. As principais vias de transmissão incluem o contato com fluidos corporais infectados, como sêmen, líquido pré-seminal, secreções vaginais e retais, sangue e leite materno, variando de maior a menor probabilidade. A transmissão sexual é a via predominante, representando cerca de 75% das infecções globais, segundo a OMS (Fauci, 2003). Essa rota de transmissão pode ser amplificada pela ausência do conhecimento sobre o status sorológico, práticas sexuais desprotegidas e a presença de cofatores, como úlceras genitais ou infecções concomitantes (Patel et al., 2014).

Entre as diferentes práticas sexuais, a relação anal receptiva apresenta maior risco de transmissão, com uma taxa estimada de 1,38%, enquanto as relações penianas-vaginais receptivas possuem um risco de 0,08%. Contudo, fatores como ausência de circuncisão masculina, estágio avançado da infecção pelo HIV e ulcerações genitais podem elevar a taxa de transmissão em até 33% para práticas anais e 10% para práticas vaginais. No contexto do sexo oral, a transmissão do HIV é considerada biologicamente possível, mas com risco extremamente baixo, variando entre 0 e 0,04%, devido à baixa concentração viral na saliva, presença de fatores inativadores do vírus e escassez de receptores celulares com os quais o vírus possa interagir na mucosa oral (Edwards; Carne, 1998; Shaw; Hunter, 2012; Patel et al., 2014).

A transmissão perinatal ou vertical, pode ocorrer durante a gravidez, através da placenta, no parto ou pela amamentação, representando de 10% a 20% dos casos sem acompanhamento adequado. A ausência do pré-natal, elevada carga viral materna e baixa contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> são fatores de risco. Estima-se que aproximadamente 2.260 crianças sejam infectadas a cada 10.000 expostas quando não há medidas preventivas. No entanto, a adesão eficaz à terapia antirretroviral durante a gestação pode reduzir esse risco para menos de 1%, especialmente quando a carga viral materna é mantida abaixo de 50 cópias/mL (Fowler et al., 2016). Outras vias de transmissão, como a transfusão de sangue e o uso de drogas injetáveis, apresentam taxas variáveis de risco. A transfusão de sangue contaminado é a forma mais eficiente de transmissão do HIV, com uma probabilidade de 92,5%. Em contraste, lesões percutâneas, como acidentes com agulhas, possuem um risco estimado de 0,23% e o uso de drogas injetáveis, que implica compartilhamento de equipamentos contaminados, está associado a um risco de 0,63% (Shaw; Hunter, 2012; Patel et al., 2014).



A transmissão do HIV é, no entanto, influenciada por uma combinação de fatores biológicos, imunológicos, comportamentais e socioeconômicos. No que tange aos fatores biológicos, a susceptibilidade individual à infecção pelo vírus está diretamente relacionada às características histológicas, fisiológicas e imunológicas das mucosas, especialmente no trato genital e retal. As mucosas humanas possuem mecanismos inatos de defesa, como a presença de peptídeos antimicrobianos, incluindo as defensinas, que atuam contra glicoproteínas virais. Essas moléculas podem inibir a ligação e a fusão celular, além de promover a captura e a expulsão de vírions imediatamente pelo muco (Patel et al., 2014).

Contudo, na mucosa de pessoas com vagina, regiões do colo do útero onde o epitélio é simples e não queratinizado – como a zona de transformação endocervical – facilitam a infecção pelo HIV por sêmen ou sangue, numa probabilidade de 0,05% a 0,5% por evento coital. Em pessoas com pênis, áreas como o prepúcio interno, cuja superfície é escamosa e pouco queratinizada, apresentam um risco de transmissão entre 0,03% e 0,14%, especialmente em contato com secreções cervicovaginais, retais ou sangue. Além disso, essa região é úmida e rica em células-alvo do HIV, como linfócitos T CD4<sup>+</sup>, células dendríticas e macrófagos, o que a torna vulnerável à infecção (Gonzalez et al., 2019). Assim, a circuncisão, ao expor a glândula recoberta por um epitélio mais queratinizado, pode reduzir significativamente o risco de infecção. Esses padrões de infecção refletem-se nas práticas insertivas: a probabilidade de transmissão em relações peniano-vaginais é de 0,04%, cerca da metade do risco para relação peniano-vaginal receptiva, enquanto em relações peniano-anais é de 0,11% (Patel et al., 2014).

A relação anal, por sua vez, tanto entre homens que fazem sexo com homens quanto em contextos heterossexuais, apresenta um dos maiores riscos de transmissão do HIV. Esse risco decorre da alta permeabilidade do epitélio colunar retal, que pode ser potencializado pela presença de microlesões comuns à prática sexual, especialmente em situações de lubrificação inadequada (Gonzalez et al., 2019). Além disso, a suposta presença e atuação das células M – ou 'células microdobradas' (do inglês, *microfold cells*) –, que fazem parte da defesa da mucosa ao capturar e apresentar patógenos e antígenos presentes no lúmen intestinal para células imunológicas, representa outro fator de vulnerabilidade. Localizadas no epitélio associado aos folículos ao redor das placas de Peyer e em folículos isolados (sem apêndice ou tecido linfóide associado à mucosa extraintestinal), essas células desempenham a função de apresentar antígenos intraluminal, podendo facilitar a interação do vírus com o sistema

imunológico do hospedeiro (Corr; Gahan; Hill, 2008; Lackner; Lederman; Rodriguez, 2012; Williams; Owen, 2015).

A ampliação do risco de infecção pelo HIV também pode ser influenciada por fatores associados à microbiota, à permeabilidade, bem como a fatores comportamentais. A microbiota vaginal é uma barreira importante para proteção contra infecções virais em pessoas com vagina. Nelas, uma microbiota sadia, repleta de espécies de *Lactobacillus*, mantém um ambiente acidificado com potencial para inativar partículas virais e, sendo assim, alterações nesse perfil, como na vaginose bacteriana, aumentam a suscetibilidade à ISTs, incluindo o HIV (Kaul et al., 2022; Muzny et al., 2023). Em pessoas com pênis, a composição da microbiota peniana também apresenta relevância, com níveis elevados de microrganismo anaeróbios sendo associados a um maior risco de transmissão do HIV, especialmente, em casos de não circuncisão e má higiene (Prodger et al., 2021).

Práticas comportamentais, como a realização de duchas retais ou vaginais, também apresentam impacto substancial no risco de infecção, especialmente, entre homens que fazem sexo com homens e pessoas com vagina, respectivamente. As duchas, comumente utilizadas antes do sexo anal receptivo, vaginal ou durante o período menstrual são comumente relatadas como práticas para aumentar a sensação de limpeza e prazer, mas podem comprometer a integridade do epitélio devido a danos mecânicos e osmóticos. Adicionalmente, no caso da ducha retal, o uso de soluções hipotônicas, como água de uso comum, pode causar absorção excessiva pelas células epiteliais, levando à toxicidade e à lise, enquanto dispositivos inapropriados podem gerar traumas físicos locais. Dessa maneira, tal prática, sobretudo quando associada ao sexo anal receptivo desprotegido, aumentam a probabilidade da infecção (Baggaley et al., 2018; Li et al., 2019; Chu et al., 2021).

A presença do HIV nas secreções genitais femininas e no sêmen de homens infectados é amplamente reconhecida e a carga viral nessas secreções influencia diretamente a taxa de transmissão. Tanto vírions livres quanto células infectadas podem transmitir o vírus durante o contato sexual, sendo que a probabilidade de infecção aumenta com a carga viral plasmática do parceiro transmissor. Cargas virais elevadas, típicas dos estágios agudos da infecção, estão associadas a taxas de transmissão significativamente mais altas. Esse padrão foi confirmado por estudos em modelos animais e observacionais, incluindo pesquisas com chimpanzés, que demonstraram que a infectividade do vírus nos estágios iniciais da infecção é muito maior em comparação com infecções crônicas (Quinn et al., 2000; Hollingsworth, Anderson e Fraser, 2008; Gonzalez et al., 2019).

Fatores socioeconômicos são igualmente capazes de influenciar a transmissão do HIV-1. Nesse sentido, o risco de infecção é mais determinado pela rede de parceiros sexuais de uma pessoa do que por seus comportamentos individuais, sendo as redes sexuais amplamente impactadas por condições socioeconômicas. Globalmente, as taxas de transmissão por ato coital variam significativamente: em países de alta renda, a transmissão de homem para mulher é de 0,08%, enquanto de mulher para homem é de 0,04%; em países de baixa renda, as taxas de homem para mulher e mulher para homem aumentam para 0,38% e 0,3%, respectivamente. Essas diferenças podem refletir a frequência de casais sorodiscordantes – ou seja, casais em que apenas um dos parceiros vive com HIV –, os quais representam a maioria das infecções em adultos nesses países (Shaw; Hunter, 2012; Kabapy; Shatat; Abd El-Wahab, 2020).

Em contrapartida, a evolução da terapia antirretroviral transformou o cenário da transmissão do HIV, particularmente em casais sorodiscordantes. Desde 2011, com a publicação de um estudo conduzido pela HIV Prevention Trials Network, uma rede global de pesquisa voltada para o desenvolvimento e avaliação de estratégias para prevenir a transmissão, atesta-se a eficácia da TARV na redução do risco de transmissão (Cohen et al., 2011). Em corroboração estudos mais recentes como o de Rodger et al. (2016), demonstraram que, em uma coorte de 548 casais heterossexuais sorodiscordantes acompanhados por uma média de 1,3 anos, não houve casos documentados de transmissão do HIV quando o parceiro positivo estava em TARV supressiva, mesmo em situações de sexo desprotegido (Rodger et al., 2016). Adicionalmente, Cohen et al. (2016) indicam que o risco de transmissão em casais sorodiscordantes é 93% menor quando a TARV é iniciada precocemente, reforçando a importância do diagnóstico precoce e do início imediato do tratamento (Cohen et al., 2016).

Entre casais homossexuais, a eficácia da TARV também foi evidenciada, embora nuances comportamentais tivessem o poder de influenciar os resultados. Bavinton et al. (2014, 2018) reportaram uma taxa média de incidência de 0,51% em casais sorodiscordantes contudo, observou-se que tais infecções envolviam indivíduos que relataram relações desprotegidas externas, e, além disso, nenhuma delas foi filogeneticamente vinculada ao parceiro em tratamento (Bavinton et al., 2014, 2018). Esses dados alicerçaram e impulsionaram a campanha global "Indetectável = Intransmissível (I=I)", que destaca que indivíduos vivendo com HIV em TARV e com carga viral indetectável, não transmitem o vírus sexualmente. Essa campanha, criada pela organização sem fins lucrativos *Prevention Access Campaign* (PAC) e aderida pela UNAIDS, CDC e OMS, além de buscar promover

adesão ao tratamento e monitoramento contínuo, idealizam a redução do estigma e a melhoria da qualidade de vida das PVHIV (Torres et al., 2020; Okoli et al., 2021; Grace et al., 2022; Prestileo et al., 2022).

### 2.2.2 Testagem para o HIV: Jacques Clouseau da virologia e suas limitações sobre-humanas

O diagnóstico do HIV evoluiu desde a década de 1980, acompanhando tanto os avanços tecnológicos quanto às demandas de saúde pública. O primeiro teste aprovado e amplamente difundido foi o ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), introduzido ainda em 1985. Nessa fase inicial, o teste detectava apenas anticorpos IgG contra o HIV, o que limitava a detecção nas fases muito precoces da infecção. Posteriormente, o ensaio foi aprimorado para incluir a detecção de anticorpos IgM e, mais adiante, a incorporação do antígeno p24 deu origem aos chamados testes de quarta geração, capazes de identificar a infecção a partir de duas semanas após a exposição (Rosenberg et al., 2012).

Para confirmar resultados positivos de triagem e evitar falsos-positivos, em 1987 foi incorporado o Western blot (WB) como exame confirmatório. O WB se baseava na separação eletroforética das proteínas virais e posterior detecção de anticorpos específicos no soro do paciente. Assim, consolidou-se, entre as décadas de 1980 e 2000, o diagnóstico clássico: ELISA como teste de triagem de alta sensibilidade e Western blot como confirmatório de alta especificidade, sendo este último considerado padrão ouro durante muitos anos (Centers for Disease Control (CDC), 1989; Mylonakis et al., 2000). Contudo, a técnica era laboriosa, cara e demorada, além de sujeita a resultados indeterminados e reatividade cruzada. A partir da década de 2010, com a disponibilidade de metodologias mais rápidas e confiáveis, organismos internacionais como o CDC e a OMS recomendaram a descontinuidade do uso do Western blot, substituindo-o por testes de quarta geração e exames moleculares (Branson, 2010; Chadli et al., 2020).

Nesse cenário, os testes rápidos revolucionaram a triagem do HIV ao permitirem resultados a curto tempo e sem necessidade de infraestrutura laboratorial complexa. Baseados em técnicas imunocromatográficas ou imunoquimioluminescentes, esses testes evoluíram em sucessivas gerações: os de primeira e segunda geração detectavam anticorpos IgG anti-HIV; os de terceira geração ampliaram a sensibilidade ao incluir IgM; e os de quarta geração incorporaram a detecção do antígeno p24, permitindo o diagnóstico mais precoce (Lewis et

al., 2015). Apesar desses avanços, a maioria dos testes rápidos atualmente disponíveis comercialmente ainda pertence às gerações anteriores, o que limita a detecção da infecção aguda. Além disso, variações entre fabricantes podem influenciar sua performance, resultando ocasionalmente em falsos-negativos em indivíduos recentemente expostos. Ainda assim, sua acessibilidade e rapidez têm sido fundamentais para ampliar o acesso ao diagnóstico, facilitando o aconselhamento e a vinculação ao tratamento (Kimmel et al., 2006; Guy et al., 2009; Smallwood et al., 2016).

De forma similar, o autoteste representa um avanço significativo na ampliação do acesso ao diagnóstico do HIV, especialmente entre indivíduos que evitam unidades de saúde por medo de discriminação ou preocupação com a confidencialidade. Geralmente baseados na tecnologia de imunocromatografia de fluxo lateral de terceira geração, estes testes detectam anticorpos contra o HIV, mas não identificam o antígeno p24 (Eshun-Wilson et al., 2021). Estudos indicam que a distribuição de autotestes distribuído entre indivíduos de grupos específicos ou anonimamente via correio tem melhorado a aceitação entre populações-chaves, como HSH e mulheres transgênero. O autoteste, nesses casos, proporciona maior conveniência e autonomia ao usuário, facilitando a adesão ao diagnóstico e, conseqüentemente, a busca pelo tratamento precoce (Toledo et al., 2024). Embora não substituam os testes confirmatórios dentro do algoritmo diagnóstico, representam uma porta de entrada importante para indivíduos em sua primeira testagem, fortalecendo estratégias de prevenção e controle da infecção.

Atualmente, as técnicas moleculares, em especial a reação em cadeia da polimerase (PCR) e seus derivados, são consideradas o padrão ouro para a detecção direta do vírus, permitindo identificar o RNA viral independentemente da resposta imunológica do hospedeiro. Entretanto, devido ao alto custo e à necessidade de infraestrutura especializada, seu uso é indicado principalmente em situações específicas, como diagnóstico da infecção aguda em casos de triagem inconclusiva, investigação de recém-nascidos expostos, confirmação em indivíduos de alto risco e monitoramento da carga viral durante o tratamento (Shafiee et al., 2015). Assim, a detecção do HIV baseia-se em diferentes abordagens diagnósticas, sendo a escolha do teste influenciada pelo tempo desde a exposição ao vírus e pelos recursos laboratoriais à disposição.

No cenário brasileiro, o acesso gratuito à testagem e às profilaxias por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) possibilita progressos, mas também denota obstáculos que convergem com os observados globalmente. Questões socioeconômicas, como renda baixa e

falta de moradia, continuam a dificultar a adesão de determinadas populações. Além disso, estigmas históricos associados ao HIV têm contribuído para a baixa percepção de risco entre grupos como homens heterossexuais, que, em muitos casos, ainda consideram a possibilidade de infecção um problema distante de suas realidades, como observado por Knauth et al. (2020). Diante dessa ótica, um estudo brasileiro que entrevistou homens e mulheres brasileiras entre 1998 e 2005, atestou que o número de homens que realizaram teste de HIV ao menos uma vez na vida permaneceu praticamente estática, contrastando com o aumento expressivo da testagem entre mulheres, impulsionado, principalmente, pelos cuidados associados ao pré-natal (França-Júnior et al., 2008).

Adicionalmente, barreiras relacionadas à idade e desinformação sobre as vias de transmissão do HIV também persistem, sobretudo entre jovens e HSH, impactando na testagem. Vale destacar que, conforme preconizado pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) e pelas diretrizes do Ministério da Saúde, a idade mínima para a realização de testes de HIV sem acompanhamento ou autorização de pais ou responsáveis é de 14 anos. Em contraponto, Toledo et al. (2024) avaliando indivíduos brasileiros menores de 18 e HSH de idade >20 anos identificou que, entre eles, havia uma alta probabilidade de evitação dos testes. A ausência de percepção de risco, principalmente, referente ao sexo sem penetração, o medo de um resultado positivo e da discriminação são as justificativas mais citadas e, consequentemente, os maiores desafios mais urgentes (Toledo et al., 2024).

Em contrapartida, a implementação eficiente das profilaxias pelo SUS tem oferecido vantagens que vão além da proteção contra a infecção pelo HIV. Nesse contexto, estudos indicam que, em algumas populações e regiões, a busca por testagem e acompanhamento – associada à distribuição das profilaxias – tem aumentado, resultando em um maior número de diagnósticos precoces, antes mesmo da soroconversão, especialmente entre HSH (Santos et al., 2022; Grangeiro et al., 2024). Outra estratégia que tem se mostrado eficaz é a distribuição do autoteste, que oferece flexibilidade, privacidade, autonomia e confidencialidade, além de reduzir barreiras como restrições logísticas e possíveis constrangimentos ao comparecer a unidades de testagem com longos tempos de espera. Indivíduos que optam pelo autoteste frequentemente têm receio de encontrar profissionais de saúde pouco receptivos ou críticos, bem como a possibilidade de cruzar com amigos ou conhecidos nesses serviços, com os quais preferem não compartilhar informações pessoais (Crepaz et al., 2023; Toledo et al., 2024).

Todas essas ações são tomadas em combate ao diagnóstico tardio do HIV, um desafio para a saúde pública, com impactos severos tanto para os indivíduos acometidos quanto para a

sociedade como um todo. Definido pela entrada em cuidados de saúde com contagem de células CD4 inferior a 350 células/ $\mu$ L ou pela presença de eventos definidores de AIDS, essa condição está associada a desfechos clínicos críticos, incluindo alta mortalidade nos primeiros meses, maior incidência de comorbidades e recuperação imunológica prejudicada (Croxford et al., 2022). Além disso, o atraso no diagnóstico compromete os benefícios do início precoce da terapia antirretroviral, como a redução do risco de transmissão do vírus. Apesar de avanços pontuais, especialmente com o uso da profilaxia pré-exposição entre HSH, os dados indicam que entre 30% e 60% das PVHIV ainda iniciam o tratamento tardiamente em regiões da Europa (Parczewski; Rockstroh, 2022). Populações vulneráveis, como heterossexuais, mulheres, imigrantes de ascendência africana e pessoas que usam drogas, são reconhecidas por iniciarem o tratamento tardiamente, reforçando a urgência de estratégias voltadas à ampliação do diagnóstico precoce. A implementação de políticas públicas abrangentes e sustentáveis é essencial para reverter esse quadro e mitigar as consequências associadas ao diagnóstico tardio.

### 2.2.3 Evolução clínica da infecção pelo HIV: do contágio à AIDS

A infecção pelo HIV apresenta três estágios principais, cada um com características distintas. O primeiro é a fase de infecção aguda, que ocorre nas primeiras semanas após a transmissão. Esse período, que pode durar de duas a dez semanas, é marcado por uma queda acentuada nas linfócitos T CD4<sup>+</sup> circulantes e um pico expressivo de vírus livre no sangue. Frequentemente, os sintomas apresentados, como febre, linfadenopatia, faringite, cefaleia e exantema, levam o indivíduo a procurar serviços de saúde. Contudo, é comum que a infecção pelo HIV não seja diagnosticada nesta fase devido à ausência de altos níveis de anticorpos específicos detectáveis. Durante essa etapa, o vírus replica-se intensamente, com um ciclo de vida de um a dois dias, estabelecendo rapidamente um reservatório em linfócitos T CD4<sup>+</sup> de longa duração. Paralelamente, a replicação viral torna-se sistêmica, com o tecido linfático associado ao intestino e outros centros germinativos servindo como locais privilegiados de multiplicação. Este estágio inicial se estende até aproximadamente três meses após a infecção (janela imunológica), quando ocorre a soroconversão, permitindo a detecção de anticorpos específicos do HIV no sangue (Fauci, 2003; Maartens; Celum; Lewin, 2014)

Nesse cenário, os tecidos das mucosas estão intimamente relacionados à infecção pelo HIV, uma vez que, não apenas constituem os principais locais de transmissão viral, mas

também os principais alvos para a replicação e destruição dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>. No trato intestinal, que contém mais de 40% de todos os linfócitos do organismo, observa-se uma depleção celular significativa 21 dias após a infecção. Similarmente, na mucosa retal, o HIV pode encontrar alta densidade de células-alvo primárias após cruzar o epitélio por meio das microfissuras ou das células M, propiciando a amplificação viral, migração para os linfonodos e, subsequentemente para todo o organismo. A mucosa vaginal se comporta de maneira semelhante com as células dendríticas intraepiteliais agindo como vetores iniciais. Elas transportam o vírus para linfonodos antes mesmo que haja uma replicação significativa na lâmina própria vaginal, subvertendo os padrões normais de tráfego celular. Além das células dendríticas, os macrófagos também são relevantes nesse processo, atuando tanto como transportadores do vírus quanto como reservatórios, contribuindo para a disseminação e persistência da infecção (Igarashi et al., 2001; Lackner; Lederman; Rodriguez, 2012; Naif, 2013).

Após a fase aguda, inicia-se o estágio assintomático, também conhecido como fase de latência clínica. Esse período é caracterizado pela estabilização da carga viral em torno de um ponto de ajuste e por uma aparente normalização das contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> circulantes. Apesar da ausência de sintomas, o HIV continua a se replicar ativamente, infectando novas células e alimentando reservatórios virais latentes. A duração dessa fase varia entre indivíduos, mas geralmente persiste por 3 a 10 anos. Estudos sugerem que tanto fatores do hospedeiro, como polimorfismos em genes HLA e deleções no gene *CCR5* – relacionado à tradução da proteína do co-receptor utilizado pelo HIV –, quanto fatores virais influenciam a gravidade da doença e a progressão para estágios mais avançados. Esses fatores modulam o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunológica, impactando diretamente o prognóstico da infecção (Yates et al., 2007; Fraser et al., 2014).

Nos estágios finais da infecção, ocorre um aumento progressivo da carga viral acompanhado pela depleção acentuada de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, levando ao desenvolvimento da AIDS. Essa fase é definida por contagens de CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> ou pela presença de infecções oportunistas. Indivíduos nessa condição apresentam elevada suscetibilidade a doenças oportunistas, além de um risco aumentado de desenvolver neoplasias associadas à imunossupressão. Dessa forma, o estágio sintomático da doença reflete o colapso final da resposta imunológica, consolidando o quadro clínico característico da AIDS (Zeller; McCain; Swanson, 1996; Lackner; Lederman; Rodriguez, 2012).



No entanto, no que se refere à manutenção da fase de latência e a transição para a AIDS alguns indivíduos desenvolvem AIDS rapidamente, em até três anos (progressão rápida), enquanto outros levam de três a dez anos (progressão intermediária). Um pequeno grupo, chamado de não progressores de longo prazo, mantém baixa viremia plasmática detectável ( $< 5000$  cópias/mL) e altas contagens de linfócitos T  $CD4^+$  e  $CD8^+$  sem terapia por períodos prolongados. Ainda nesse grupo, destacam-se os controladores naturais ou “de elite”, com cargas virais persistentemente baixas ou indetectáveis ( $> 50$  cópias/mL). Este grupo, contudo, representa menos de 5% dos indivíduos infectados e é alvo de investigações devido à sua “resistência” natural à progressão da doença, fornecendo insights sobre possíveis intervenções terapêuticas (Kumar, 2013).

#### 2.2.4 TARV e distribuição pelo Sistema Único de Saúde (SUS)

A introdução do AZT em 1987 revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV, impulsionando o desenvolvimento de diversas classes de antirretrovirais ao longo das décadas subsequentes. O uso inicial do AZT como monoterapia mostrou-se eficaz no controle do HIV/AIDS e na prevenção da transmissão vertical, reduzindo a mortalidade, diminuindo a incidência de infecções oportunistas, melhorando a capacidade funcional, promovendo ganho de peso e aumento transitório da contagem de CD4, além de contribuir para a recuperação da resposta imunológica, evidenciada pela maior reatividade do teste cutâneo (Gurtman; Borrego; Klotman, 1998). No entanto, no início da década de 1990, observou-se que a abordagem monoterápica, sobretudo com o AZT, favorecia o surgimento rápido de cepas virais resistentes, reduzindo a eficácia e a longevidade do tratamento (Greene, 2007; Maenza; Flexner, 1998).

Diante disso, aumentos na dosagem de AZT foram testados como estratégia para manter a supressão viral, mas resultaram em eventos adversos graves, incluindo anemia, toxicidade mitocondrial e disfunções gastrointestinais, que comprometiam a adesão e a qualidade de vida dos pacientes (Vella et al., 2012). Para superar esse desafio, a combinação de diferentes classes de antirretrovirais foi sugerida com o objetivo de fornecer uma supressão viral robusta, associada à prevenção da resistência e, consequentemente, à melhora do prognóstico clínico (Mathez et al., 1997; Montaner et al., 1998).

A introdução da nevirapina (1997) e do efavirenz (1998) consolidou essa abordagem, ao oferecer fármacos capazes de atuar de forma sinérgica ao AZT, otimizando a eficácia

terapêutica. Contudo, a grande revolução no manejo da infecção ocorreu a partir da descoberta dos inibidores de protease (IPs), como o saquinavir (1995), o indinavir e o ritonavir (1996). Com a aprovação desses novos fármacos, tornou-se evidente que a terapia combinada, incluindo IPs, promovia uma supressão viral poderosa, transformando a infecção pelo HIV em uma condição crônica manejável (Flexner, 1998; Weber; Wang; Harrison, 2021).

O impacto clínico dessa abordagem foi demonstrado no Estudo INCA (sigla referente à Itália, Holanda, Canadá, Austrália), que revelou que a terapia tripla, composta por dois inibidores de transcriptase reversa e um inibidor de protease, era completamente supressiva e superior a qualquer regime baseado em um fármaco ou de fármacos com mesmo mecanismo de ação (Montaner et al., 1998; Greene, 2007). Além da maior eficácia, a combinação de fármacos com diferentes perfis de toxicidade permitiu mitigar efeitos adversos específicos, favorecendo a adesão ao tratamento. Um exemplo importante foi a associação do AZT com a lamivudina (3TC), que demonstrou eficácia superior e um perfil de segurança aprimorado quando comparada ao uso isolado de doses elevadas de AZT. A partir dessas conclusões, a implementação da terapia antirretroviral altamente ativa, em 1996, consolidou um novo paradigma terapêutico, resultando em uma redução expressiva na morbidade e mortalidade associadas à infecção (Gibas et al., 2022; Shin; Park; Yoon, 2021).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza cerca de 23 antirretrovirais, que abrangem as seis principais classes terapêuticas: inibidores nucleos(t)ídeos e não nucleos(t)ídeos da transcriptase reversa (INTRs e INNTRs), inibidores de protease (IPs), inibidores de integrase (IIs), inibidores de fusão e antagonistas de CCR5 (inibidores de entrada). A escolha do esquema terapêutico leva em consideração fatores como eficácia, perfil de segurança e a barreira genética às mutações virais. Entre os fármacos utilizados, destacam-se o Dolutegravir (DTG), um inibidor de integrase com alta barreira genética, e a combinação de Tenofovir (TDF) com Lamivudina (3TC), amplamente estudada e frequentemente incluída nos esquemas de primeira linha (Cambou; Landovitz, 2020).

O manejo da infecção no país é orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV, que tem como princípio fundamental o início precoce da TARV para todos os indivíduos diagnosticados com HIV. O objetivo dessa abordagem é reduzir a transmissão do vírus, diminuir a morbimortalidade e prevenir a tuberculose – principal causa de óbitos em PVHIV no mundo (Harries et al., 2019; Mangal et al., 2019). O protocolo estabelece que a terapia inicial deve envolver combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN ou INNTR associados a uma outra classe, como inibidores

de protease e integrase. Gestantes, indivíduos com carga viral alta linfócitos  $CD4^+ < 350$  células/mm<sup>3</sup>, coinfeções como hepatites B e C, risco cardiovascular elevado e presença de tuberculose ativa são considerados grupos prioritários para início célere da TARV (Saúde, 2018)

Para adultos, o protocolo sugere o uso do esquema TDF/3TC + DTG como primeira linha, com precauções quanto ao uso do TDF em pacientes com disfunção renal, hipertensão arterial ou diabetes mellitus. O DTG é particularmente destacado devido à sua alta potência, baixa taxa de efeitos adversos e a conveniência de uma dose diária única, o que favorece a adesão ao tratamento. No entanto, contraindicações ao uso de DTG incluem a possibilidade de gravidez ou o uso concomitante de medicamentos que podem promover interações farmacológicas indesejadas (Amariles; Rivera-Cadavid; Ceballos, 2023). Em casos de coinfeção com tuberculose, o uso de Efavirenz (EFV) é preferido durante o tratamento, enquanto em situações de baixa contagem de  $CD4^+$  ou infecções oportunistas graves, recomenda-se a combinação TDF/3TC + Raltegravir (RAL). O manejo clínico cuidadoso é essencial, especialmente na monitorização de efeitos adversos que podem exigir ajustes terapêuticos (Saúde, 2018).

Diante dos progressos, é possível dizer, sem dúvidas, que a TARV evoluiu significativamente, não só em eficácia, mas em outros postos-chaves, desde sua introdução nos anos 1980. Com relação às doses diárias, em princípio, o regime exigia a administração de múltiplos comprimidos, chegando a seis ou mais, o que dificultava significativamente a adesão (Laws et al., 2000). Nos anos 1990, a introdução da HAART, tornou o tratamento mais eficaz, mas também mais complexo, com regimes que exigiam de dez a vinte comprimidos (Fiuza et al., 2013; Tseng; Seet; Phillips, 2015; Carvalho et al., 2019). Com o avanço da pesquisa farmacêutica, o desenvolvimento de formulações de dose fixa permitiu a redução do número de comprimidos, culminando na possibilidade de regimes modernos de administração única diária que combinam Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e Efavirenz (EFV), disponibilizada no Brasil desde 2014 (Saúde, 2018).

Além disso, esquemas farmacológicos antigos estavam fortemente associados a eventos adversos, principalmente devido, em sua maioria, à toxicidade mitocondrial dos ITRN. O AZT, nos primeiros anos, por exemplo, era conhecido, frequentemente, por promover toxicidade hematológica, podendo levar à anemia e neutropenia, enquanto a estavudina (d4T) e a didanosina (ddI) associadas à neuropatia periférica e acidose láctica (Scarsi et al., 2020; Otto et al., 2021). A lipodistrofia era outro efeito adverso conhecido e que

impactou a qualidade de vida das PVHIV contribuindo para o estigma social. Diante desse cenário, no intuito de mitigar o estigma, técnicas de preenchimento facial, como a utilização do polimetilmetacrilato (PMMA), foram popularizadas. Entretanto, apesar de inicialmente promissora, tais técnicas se mostraram prejudiciais a longo prazo (Orsi et al., 2011; Quintas et al., 2014). Somado a isso, reações de hipersensibilidade, como as induzidas pelo Abacavir (ABC) em indivíduos portadores do alelo HLA-B\*5701, são conhecidas e evocam a necessidade do monitoramento do planejamento constante das terapias (Mallal et al., 2002; Saúde, 2018).

A falha virológica representa um desafio significativo no tratamento eficaz da infecção pelo HIV. Esse quadro é caracterizado pela manutenção da carga viral acima de 200 cópias/mL por um período superior a seis meses após o início ou a modificação da TARV. Embora episódios isolados de viremia detectável entre medições indetectáveis – conhecidos como blips – sejam esperados e não necessariamente indicativos de falha terapêutica, a persistência dessa condição pode ser um indicativo precoce de falha virológica. Diversos fatores contribuem para esse desfecho, incluindo adesão inadequada ao tratamento, uso de esquemas terapêuticos subótimos, erros na administração dos medicamentos e resistência genotípica viral, sendo esta última identificada em aproximadamente 90% dos casos. Quando a falha virológica é confirmada, a análise genotípica do vírus torna-se essencial para definir um regime terapêutico alternativo mais eficaz, prevenindo o acúmulo de mutações e a ampliação da resistência viral. O desenvolvimento e a ampliação do acesso a antirretrovirais mais potentes e bem tolerados têm possibilitado a formulação de abordagens terapêuticas altamente eficazes, reduzindo os impactos da resistência viral e melhorando os prognósticos dos pacientes.

Apesar das limitações e dificuldades impostas pelos efeitos colaterais e pela complexidade inicial dos esquemas terapêuticos, a TARV continua sendo essencial no manejo da infecção pelo HIV. Estudos demonstram que a adesão ao tratamento está diretamente relacionada ao bem-estar físico e emocional das PVHIV, reduzindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida. Assim, a contínua evolução da TARV, aliada à personalização do tratamento e ao monitoramento de reações adversas, fortalece a eficácia dessa estratégia terapêutica e reforça seu impacto positivo na saúde pública (Oguntibeju, 2012; Ghiasvand et al., 2019).

#### 2.2.5 PrEP e PEP no Brasil: Estratégias atuais e tendências futuras

A profilaxia pré-exposição (PrEP) representa um dos avanços mais significativos na prevenção do HIV, sendo baseada na administração contínua ou intermitente de antirretrovirais por indivíduos não infectados com risco de exposição ao vírus. A primeira evidência robusta da eficácia dessa abordagem surgiu com o ensaio clínico iPrEX em 2010, que demonstrou uma redução de 44% no risco de infecção entre homens cisgênero e mulheres transgênero que utilizaram a combinação oral de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) (Grant et al., 2010). Desde então, novas formulações foram desenvolvidas para aprimorar a eficácia e a adesão ao tratamento, incluindo FTC/TDF e FTC/TAF, ambos administrados por via oral; o anel vaginal de dapivirina (DPV-AV); o cabotegravir injetável de longa duração (CAB-LA); e os implantes subdérmicos de islatravir (MK-8591). Cada um desses métodos apresenta características específicas em termos de farmacocinética, posologia, efeitos adversos e populações-alvo, permitindo uma abordagem personalizada na prevenção da infecção pelo HIV (Matthews et al., 2021; Brizzi et al., 2023).

A terapia oral diária com FTC/TDF (200mg/300mg) foi o primeiro regime aprovado para PrEP, sendo indicado para adultos e adolescentes com peso superior a 35 kg e função renal preservada (depuração de creatinina  $\geq 60$  mL/min). Esse regime oferece uma barreira eficiente contra a infecção pelo HIV e, adicionalmente, confere proteção contra o vírus da hepatite B (Lee; Cheng, 2022).

Apesar da alta segurança e eficácia, seu uso requer monitoramento da função renal, especialmente, em pacientes que utilizam anti-inflamatórios não esteroidais a longo prazo, devido ao risco de nefrotoxicidade. Posteriormente, a formulação FTC/TAF (200mg/25mg) foi aprovada como uma alternativa para PrEP, apresentando maior estabilidade plasmática e menor toxicidade renal. Devido a essa característica, sua administração é permitida para indivíduos com depuração de creatinina mínima de 30 mL/min. Entretanto, deve ser monitorada quanto às interações medicamentosas com anticonvulsivantes e rifampicina, pois podem comprometer sua eficácia ao induzir metabolismo acelerado e reduzir a concentração plasmática do composto ativo (Grant et al., 2010; Lee; Cheng, 2022; Brizzi et al., 2023).

Alternativamente, a PrEP injetável de longa duração com cabotegravir (CAB-LA) surgiu como uma estratégia, eliminando a necessidade de adesão diária à terapia oral. Aprovado no final de 2021, o CAB-LA é um inibidor da transferência de fita da integrase (INSTI) administrado por via intramuscular, com manutenção bimestral. Essa formulação oferece proteção prolongada e minimiza preocupações relacionadas a interações

medicamentosas e alimentares (Clement; Kofron; Landovitz, 2020). No entanto, antes da administração, recomenda-se a realização de um período de tolerância oral (30 mg/dia por 28 dias) para monitoramento de tolerância. Além disso, o CAB-LA apresenta contraindicações para indivíduos com infecção pelo vírus da hepatite B e, até o momento, não é indicado para gestantes e/ou lactantes (Markowitz et al., 2017).

O anel vaginal de dapivirina (DPV-VR) representa uma alternativa para pessoas com vagina que buscam uma opção de PrEP discreta e de uso autônomo. Aprovado pela OMS em 2021, esse método consiste em um anel flexível inserido na vagina, que libera 4 mg de fármaco ao longo de 28 dias. A dapivirina é um INNRT e se destaca pela ausência de interações medicamentosas relevantes além de não exigir ajustes de dosagem em pacientes com insuficiência renal ou hepática (Bhavaraju et al., 2021; Nair et al., 2023). No entanto, a adesão pode ser uma limitação, visto que o anel deve ser substituído mensalmente, e os efeitos adversos, apurados até o momento, incluem infecção do trato urinário (15,2%), corrimento vaginal (7,1%), prurido vulvovaginal (6,5%) e vulvovaginite (6,4%) (Brizzi et al., 2023).

Os efeitos adversos mais comumente relatados durante o uso da PrEP são geralmente transitórios e de intensidade leve a moderada, sendo frequentemente denominados “síndrome de iniciação”. Essa condição é caracterizada por sintomas gastrointestinais, como náuseas e desconforto abdominal, além de cefaleia, manifestando-se predominantemente entre o primeiro e o terceiro mês de uso da profilaxia. Embora a PrEP tenha demonstrado eficácia variável entre suas formulações – com taxas de proteção de 44% para FTC/TDF, 53% para FTC/TAF, 66% para cabotegravir injetável e entre 39% e 62% para o anel vaginal de dapivirina, - sua efetividade na prática clínica depende substancialmente da adesão ao esquema terapêutico (Grant et al., 2010; Cohen et al., 2011; Nel et al., 2021). Nesse contexto, a PrEP baseada em eventos (BE-PrEP), também conhecida como PrEP sob demanda ou regime 2-1-1, surge como uma estratégia alternativa para indivíduos com exposições esporádicas ao HIV. O protocolo consiste na administração de duas doses de tenofovir/emtricitabina entre 2 e 24 horas antes da relação sexual, seguidas por doses únicas a cada 24 horas, até 48 horas após a última exposição (Tittle et al., 2022). Evidências clínicas robustas, como os ensaios IPERGAY e ANRS-PREVENIR, demonstraram que essa abordagem reduz em 86% o risco de infecção pelo HIV, sem diferença estatisticamente significativa na incidência do vírus entre os regimes diários e sob demanda (Molina et al., 2015, 2022).

A profilaxia pós-exposição (PEP), por sua vez, constitui uma estratégia de prevenção da infecção por meio da administração de antirretrovirais após uma exposição potencial, seja por via percutânea, em acidentes ocupacionais, mucosas ou por contato sexual desprotegido, incluindo casos de violência sexual (Allan-Blitz; Mayer, 2024). Fundamentada no conceito de que a quimioprofilaxia durante a janela imunológica pode impedir a replicação inicial do HIV e evitar sua disseminação sistêmica, a PEP teve seu primeiro uso documentado no final da década de 1980, quando a administração do AZT, em monoterapia, foi recomendada para exposições ocupacionais. Essa abordagem ganhou maior respaldo científico após um estudo multinacional de caso-controle, publicado em 1997, demonstrar uma redução de 81% no risco de soroconversão entre profissionais de saúde tratados com AZT quatro horas após exposição (Cardo et al., 1997). Atualmente, recomenda-se que a PEP seja iniciada o mais precocemente possível, idealmente dentro de 72 horas da exposição, sendo sua eficácia próxima de 100% quando administrada nesse período e mantida por 28 dias. O regime terapêutico deve conter pelo menos três antirretrovirais, com a combinação de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) associada ao inibidor de integrase raltegravir (RAL) sendo a principal delas. O monitoramento sorológico para HIV deve ser realizado no início do protocolo e repetido em 6 semanas, 12 semanas e 6 meses após a exposição, garantindo a detecção precoce de eventuais falhas profiláticas (Dominguez et al., [s.d.], p. 202; Mayer; Allan-Blitz, 2023).

A implementação e adesão à PrEP e à PEP enfrentam múltiplos desafios estruturais, sociais e comportamentais que limitam sua eficácia como estratégias de saúde pública (Arnold et al., 2017). O estigma associado ao uso da PrEP - frequentemente relacionado a percepções equivocadas sobre promiscuidade, à redução do uso do preservativo e ao aumento de ISTs - desencoraja indivíduos em risco a procurarem a intervenção. Embora alguns estudos indiquem que a compensação de risco possa ocorrer entre HSH e seus parceiros fixos, não há evidências consistentes de mudanças significativas no comportamento sexual ou aumento expressivo de ISTs. Além disso, o acompanhamento regular possibilita o rastreamento precoce e o tratamento dessas infecções, minimizando impactos (GroV et al., 2021; Murchu et al., 2022; Curley et al., 2022; Huang et al., 2023).

A baixa adesão também é influenciada por fatores como a necessidade de acompanhamento clínico contínuo, os efeitos colaterais percebidos e reais e a relutância em iniciar um tratamento diário de longo prazo. No caso da PEP, o desconhecimento generalizado sobre sua disponibilidade e a desigualdade no acesso, particularmente entre indivíduos de baixa escolaridade e grupos socialmente vulneráveis, representam barreiras adicionais. As

disparidades de gênero e raciais também influenciam a adesão, uma vez que mulheres cisgênero e homens homossexuais tendem a subestimar seu risco de exposição ao HIV, resultando em menor aceitação dessas estratégias preventivas (Castoldi et al., 2021; Whiteside et al., 2024). Em adição, o acesso à PrEP e à PEP depende da capacidade dos serviços de saúde de se organizarem para garantir disponibilidade e acompanhamento adequados, o que é especialmente crítico em populações de baixa renda e sem cobertura de seguro-saúde – sobretudo em países onde a distribuição não é gratuita (Doherty et al., 2022; Rodrigues et al., 2024).

No Brasil, a distribuição da PrEP e da PEP ocorre de forma gratuita pelo SUS, com esquemas farmacológicos específicos para cada estratégia preventiva. A PrEP é disponibilizada em duas modalidades: o esquema diário, baseado na coformulação de tenofovir (300 mg) e emtricitabina (200 mg), e o esquema sob demanda, que segue o modelo de administração 2 + 1 + 1 com os mesmos fármacos. Já a PEP, é oferecida em um regime preferencial que combina tenofovir/lamivudina (300 mg/300 mg) com dolutegravir (50 mg) uma vez ao dia, além de um esquema alternativo que mantém os mesmos fármacos, mas com administração do dolutegravir duas vezes ao dia em casos da interação farmacológica descritas anteriormente. Recentemente, o cabotegravir injetável de longa duração foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para prevenção do HIV, embora sua incorporação ao SUS ainda dependa de estudos de viabilidade no contexto brasileiro (Saúde, 2022).

Do ponto de vista econômico, a PrEP se afirma como uma intervenção altamente custo-efetiva e um avanço em saúde pública. Segundo as análises de Zucoloto et al., 2023, o custo médio anual da PrEP no Brasil varia entre R\$ 3.000 e R\$ 5.000 por pessoa, significativamente inferior ao custo médio do tratamento de um paciente vivendo com HIV, estimado entre R\$ 12.000 e R\$ 15.000 anuais pelo SUS (Zucoloto et al., 2023). Além disso, um estudo realizado em 2015, ao avaliar a custo-efetividade, demonstrou que o custo para cada ano adicional de vida salva com o uso da PrEP é de aproximadamente US\$ 2.530, valor consideravelmente abaixo do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país na época da análise (US\$ 8.540), reforçando a viabilidade econômica da estratégia (Luz et al., 2018). Quando utilizada corretamente, e, sobretudo, em concomitância com o uso correto da camisinha, a PrEP é capaz de reduzir em até 99% o risco de infecção pelo HIV. Assim, a ampliação do acesso à profilaxia não apenas reduz a incidência do HIV, mas também



representa uma medida estratégica para a sustentabilidade financeira do SUS a longo prazo (Chou et al., 2019).

## **2.3 ENCONTRO DE PANDEMIAS: IMPACTOS DA COVID-19 NA PANDEMIA DO HIV**

### **2.3.1 Papel do HIV na gravidade da COVID-19: Uma associação de múltiplos fatores**

A pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2 identificado no final de 2019, teve início em março de 2020, quando a OMS declarou o estado pandêmico, e perdurou até maio de 2023, período em que se observou redução sustentada de casos graves em decorrência da ampla cobertura vacinal (Al-Awwal et al., 2022; Bond, McNicholas, 2023). No Brasil, os primeiros casos foram confirmados em fevereiro de 2020, desencadeando uma crise sanitária que sobrecarregou o SUS, com impacto direto na gestão de leitos hospitalares, no acesso a terapias intensivas e na continuidade do cuidado de condições agudas e crônicas. Grupos populacionais considerados de risco – como idosos, pessoas com comorbidades e indivíduos imunocomprometidos – mostraram-se mais suscetíveis às formas graves da doença, incluindo, entre eles, as PVHIV, sobretudo nos casos de falha terapêutica ou linfopenia persistente, o que as colocou em situação de maior vulnerabilidade clínica (Pijls et al., 2021; Bertagnolio et al., 2022; Berra et al., 2024). A introdução das vacinas contra a COVID-19 constituiu um marco profilático, permitindo não apenas a redução da mortalidade geral, mas também uma proteção efetiva das populações vulneráveis; no caso específico das PVHIV, estudos demonstraram resposta imunológica satisfatória à vacinação, ainda que com variações relacionadas ao grau de imunocomprometimento, reforçando a relevância dessa estratégia para a mitigação dos riscos associados à coinfeção (Zhang et al., 2022; Feng et al., 2022; Höft; Burgers; Riou, 2023).

A relação entre a infecção pelo HIV e a gravidade da COVID-19 foi amplamente debatida na literatura científica durante a pandemia, sem um consenso definitivo. No entanto, a maioria das evidências indica que PVHIV apresentam maior risco de agravamento da COVID-19, especialmente aqueles com adesão inadequada à TARV ou comprometimento imunológico avançado. Esse risco não se deve exclusivamente à imunossupressão, mas resulta da interação entre fatores biológicos, sociais e estruturais, como acesso ao tratamento, presença de comorbidades e determinantes sociais da saúde. Embora a mortalidade hospitalar

de pacientes com HIV e COVID-19 varie entre populações, análises globais sugerem um risco aumentado de complicações graves e óbito nessa população (Ssentongo et al., 2021).

Diante da divergência de resultados, Dong et al. (2021) levantaram a hipótese de que a heterogeneidade das amostras estudadas influencia os achados, uma vez que os dados analisados foram obtidos em estudos que variam desde poucas dezenas de indivíduos até metanálises mais robustas. Além disso, diferenças estruturais entre os sistemas de saúde também foram apontadas como fatores determinantes dos desfechos clínicos, tornando a análise desses dados ainda mais complexa (Dong et al., 2021).

Nos Estados Unidos e na África do Sul, por exemplo, a mortalidade por COVID-19 foi maior entre PVHIV em comparação com a população geral, um efeito possivelmente associado a barreiras no acesso à saúde. O modelo de saúde fragmentado dos Estados Unidos impõe desafios que dificultam a adesão à TARV e o acompanhamento médico regular, enquanto a África do Sul, apesar de possuir um dos maiores programas de TARV do mundo, enfrenta desafios na distribuição equitativa dos serviços e na infraestrutura hospitalar. Em contraste, no Reino Unido, onde o Sistema Nacional de Saúde (NHS) garante acesso universal e contínuo ao tratamento do HIV, não foi observada uma relação significativa entre HIV e maior mortalidade por COVID-19 (Dong et al., 2021; Talic et al., 2021).

As comorbidades crônicas associadas ao HIV também constituem um fator relevante na análise da gravidade da COVID-19 nessa população. PVHIV apresentam maior prevalência de hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, condições sabidamente associadas a piores desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 (Barbera et al., 2021). Esse perfil de comorbidades pode ser explicado tanto pelo envelhecimento precoce induzido pela inflamação crônica persistente quanto pelos efeitos adversos da TARV, que impactam negativamente o metabolismo lipídico, glicêmico e a função renal (Zicari et al., 2019; Jiménez-Osorio et al., 2022; McCutcheon et al., 2024). Estudos indicam que indivíduos coinfectados com HIV e SARS-CoV-2 que evoluem para quadros graves apresentam, em média, idade mais avançada e maior carga de comorbidades do que aqueles que desenvolvem formas leves da doença (Lee et al., 2021; Ssentongo et al., 2021).

Nesse contexto, a disfunção renal aguda foi relatada como uma complicação frequente em casos graves de COVID-19, sendo particularmente preocupante em PVHIV (Faiz et al., 2023). A necessidade de diálise nesses pacientes pode decorrer tanto da resposta inflamatória exacerbada quanto da terapia medicamentosa administrada durante a internação, além dos danos diretos induzidos pelo SARS-CoV-2 nos rins. Adicionalmente, alguns fármacos

utilizados na TARV apresentam potencial nefrotóxico, o que pode aumentar a suscetibilidade à disfunção renal quando combinados aos medicamentos empregados no tratamento da COVID-19 em ambiente hospitalar (Chabala et al., 2021; Chen et al., 2022; Zhao; Lu, 2024).

Além dos fatores biológicos, aspectos socioeconômicos e comportamentais também contribuem para a maior vulnerabilidade das PVHIV à COVID-19. Um dos fatores relevantes é a alta prevalência de tabagismo nessa população, que se mostra consistentemente superior à observada na população geral. Estudos indicam que PVHIV têm de duas a três vezes mais chances de serem fumantes, o que pode influenciar negativamente os desfechos clínicos da COVID-19. O tabagismo está associado a um risco aumentado de doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer, condições que, por si só, eleva a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Dessa forma, a maior frequência desse hábito entre as PVHIV pode estar relacionada à maior mortalidade observada nesta população (Mdege et al., 2017; Zhao et al., 2020).

Além disso, as desigualdades estruturais, raciais e socioeconômicas impactaram significativamente os desfechos da COVID-19 entre PVHIV, evidenciando como a interseccionalidade entre status sorológico, raça e condição financeira influencia a vulnerabilidade dessa população. Dados de Chicago, nos EUA, mostram que, no auge da pandemia, 70% das mortes ocorreram entre afro-americanos, que representavam apenas 30% da população local. Em Nova York, a maior taxa de letalidade foi observada entre populações hispânicas (Chenneville et al., 2020). Em países onde o acesso ao tratamento é desigual, PVHIV em situação de vulnerabilidade social, com menor escolaridade e renda, enfrentam barreiras adicionais à adesão à TARV e ao atendimento médico, aumentando o risco de complicações. Adicionalmente, a instabilidade habitacional, comum nesses grupos, dificulta o isolamento adequado e pode elevar a exposição ao vírus. Situação semelhante foi observada entre trabalhadores migrantes, que, diante dos lockdowns, tiveram que escolher entre permanecer nas cidades sem renda ou retornar para suas casas em transportes lotados, aumentando o risco de infecção (Lodge; Kuchukhidze, 2020; Winwood et al., 2021; Sousa Filho et al., 2022; Sales et al., 2023).

Ademais, a pandemia de COVID-19 também agravou as dificuldades de acesso ao bem-estar psicossocial enfrentadas por PVHIV, especialmente aquelas pertencentes a grupos marginalizados. O estigma social, já amplamente documentado como um fator de vulnerabilidade para a saúde mental dessas pessoas, foi intensificado pela sobreposição da discriminação associada ao HIV e à COVID-19. Esse fenômeno resultou no aumento de transtornos como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e abuso de substâncias, além do

isolamento social, que foi exacerbado pelo medo da discriminação e pela necessidade de ocultação do status sorológico. Estudos indicam que a depressão afeta de 40% a 42% das PVHIV, e a pandemia potencializou essa prevalência, especialmente entre indivíduos idosos, que já são mais propensos a experimentar solidão e exclusão social. Barreiras estruturais, como a falta de acesso a dispositivos eletrônicos e à internet, limitaram as interações sociais e o suporte psicossocial, ampliando o impacto do isolamento nessa população (Chenneville et al., 2020; Marziali et al., 2020).

O sofrimento psicológico experimentado por PVHIV durante a pandemia não se limitou a aspectos emocionais, mas teve repercussões diretas na adesão ao tratamento e na vulnerabilidade à COVID-19. O estresse crônico e a depressão estão associados a disfunções imunológicas essenciais para o controle de infecções. Além disso, o estresse durante a pandemia também se relacionou com mecanismos de enfrentamento desadaptativos, que podem incluir aumento da ingestão de álcool e o uso de outras drogas. Nesse particular, além das desregulações referentes ao HIV, como uma dissociação de risco prejudicada, efeitos imunológicos negativos, interrupção de TARV e exposição de terceiros - nesse caso parceiros românticos sorodiscordantes -, o consumo excessivo de álcool pôde enfraquecer a capacidade individual de combater a COVID-19 - seja por escape das medidas de lockdown e/ou o uso incorreto de equipamentos de proteção individual. A hesitação em buscar assistência médica, tanto por receio do estigma quanto por dificuldades logísticas impostas pelo colapso dos sistemas de saúde, dificultou o diagnóstico e o manejo precoce da COVID-19, aumentando o risco de complicações (Chenneville et al., 2020).

### 2.3.2 Acesso e continuidade do cuidado em HIV durante a pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19 exerceu impacto significativo sobre os serviços de saúde, incluindo aqueles destinados ao atendimento de PVHIV. Nos primeiros meses de crise sanitária, a alta demanda por assistência hospitalar levou ao remanejamento de profissionais e à reestruturação das unidades de saúde, resultando na interrupção temporária de diversas atividades assistenciais. Fatores como acesso restrito ao transporte, fechamento de serviços de saúde e a priorização do enfrentamento da COVID-19 comprometeram a continuidade dos cuidados, especialmente em países de média e baixa renda e em áreas rurais (Pinto; Park, 2020; Waterfield et al., 2021). Em algumas regiões em África, por exemplo, foram registradas reduções no horário de funcionamento de clínicas especializadas, na disponibilidade de

profissionais e na execução de serviços essenciais, como busca ativa de pacientes e engajamento em grupos de apoio (Rogers et al., 2022).

As dificuldades logísticas e estruturais também impactaram negativamente a testagem e o diagnóstico do HIV. Dados provenientes de países como Quênia e África do Sul indicam que os testes de HIV caíram até 50% nos primeiros meses das medidas de isolamento, com uma recuperação gradual apenas após três meses (Dorward et al., 2021). A menor disponibilidade de exames laboratoriais deve-se, em parte, à necessidade de realocação de recursos para o diagnóstico da COVID-19, incluindo máquinas de PCR, essenciais tanto para a detecção do SARS-CoV-2 quanto para a quantificação da carga viral do HIV. A redução na testagem contribuiu para atrasos no diagnóstico e possível disseminação do vírus, ampliando os desafios na resposta global ao HIV (Finlayson-Trick et al., 2024).

Apesar das dificuldades enfrentadas, a adesão à TARV manteve-se relativamente estável em grande parte dos países, com a adoção de estratégias para mitigar os efeitos da pandemia sobre o tratamento das PVHIV, como a dispensação de estoques prolongados de antirretrovirais, o uso da telemedicina e o incentivo ao autoteste (Finlayson-Trick et al., 2024). A exemplo disso, um estudo que entrevistou minorias sexuais brasileiras mostrou que uma parcela significativa dos indivíduos relatou dificuldades para obter o reabastecimento de seus medicamentos, tanto para PrEP quanto para TARV. Nesse sentido, para minimizar os impactos da pandemia e evitar a escassez desses medicamentos, o Ministério da Saúde recomendou a ampliação do período de dispensação da PrEP de 90 para 120 dias e da TARV de 90 para 180 dias (Torres et al., 2021). O modelo de telemedicina, no entanto, apresentou limitações, especialmente em populações com menor acesso à tecnologia ou com barreiras socioeconômicas, sexuais, raciais e de gênero que dificultam a inclusão digital. Além disso, a percepção negativa de um atendimento mais impessoal pode ter contribuído para a resistência à adoção desta alternativa (Hoagland et al., 2020; McKay et al., 2023).

O acompanhamento laboratorial das PVHIV também sofreu impactos diretos durante a pandemia. Em laboratórios nacionais da África do Sul, verificou-se uma redução de 33% na contagem de células CD4 e de 22% na realização de testes de carga viral nos primeiros meses do bloqueio. Contudo, os efeitos dessa diminuição não foram uniformes, pois, enquanto algumas regiões reportaram um aumento na taxa de não supressão viral, outras, como a maior clínica de HIV em Nebraska, mantiveram a supressão acima de 90%. A continuidade da TARV por pacientes já engajados no tratamento pode ter mitigado os efeitos negativos da pandemia sobre a progressão da infecção (Dorward et al., 2021).

No que se refere aos indicadores epidemiológicos do HIV, pode-se dizer que alguns dos impactos da pandemia de COVID-19 ficam claros em relação, principalmente, na testagem, no diagnóstico e na continuidade do tratamento (**Tabela 1**). De acordo com dados do UNAIDS (2019-2022), observou-se um aumento progressivo no número de PVHIV, passando de 37.8 milhões em 2019 para 39.0 milhões em 2022, o que pode ser atribuído à redução da mortalidade associada à ampliação da TARV. Apesar do avanço na cobertura da TARV, que atingiu 29.8 milhões de indivíduos em 2022, o crescimento desacelerado desse indicador entre 2021 e 2022 sugere dificuldades na manutenção dos serviços de saúde durante a pandemia (UNAIDS, 2019, 2020, 2021, 2022).

Além disso, a pandemia pode ter contribuído para a redução do número de novas infecções por HIV, que caiu de 1.7 milhão em 2019 para 1.3 milhão em 2022, possivelmente devido a barreiras no acesso a serviços de testagem ou ao isolamento social. A queda nas novas infecções, contudo, não impediu que o número absoluto de PVHIV continuasse aumentando. No que diz respeito à mortalidade, o declínio dos óbitos relacionados à AIDS de 690 mil em 2019 para 630 mil em 2022 sugere que, mesmo diante dos desafios impostos pela pandemia, os esforços para garantir a adesão ao tratamento mantiveram-se eficazes (UNAIDS, 2019, 2020, 2021, 2022).

**Tabela 1.** Dados globais sobre HIV/AIDS fornecidos pelo UNAIDS para os anos de 2019 a 2022

<b>Indicador</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
PVHIV	37.8 mi	38.4 mi	38.4 mi	39.0 mi
Novas infecções por HIV	1.7 mi	1.5 mi	1.5 mi	1.3 mi
Óbitos relacionadas à AIDS	690 mil	680 mil	650 mil	630 mil
Pessoas em terapia antirretroviral (TARV)	25.4 mi	27.5 mi	28.7 mi	29.8 mi

Fonte: UNAIDS, 2019, 2020, 2021, 2022

## 2.4 ASPECTOS DA BIOLOGIA DO HIV E DA INTERAÇÃO COM O SARS-CoV-2

### 2.4.1 Crosstalk imunológico entre HIV e SARS-CoV-2: Impacto sobre linfócitos T auxiliares na resposta imune e na progressão da doença

A imunidade inata representa a primeira linha de defesa contra infecções virais, sendo os interferons (IFNs) tipo I e III um dos mais importantes moduladores da resposta antiviral e da ativação de mecanismos imunológicos. A detecção de componentes virais por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês, *Pattern Recognition Receptor*) induz a produção de IFNs, que ativam cascatas de sinalização e promovem a expressão de genes estimulados por interferon (ISGs, do inglês, *Interferon-stimulated gene*) (Li; Wu, 2021; Sievers et al., 2023). Esses genes conferem um estado antiviral ao hospedeiro, limitando a replicação viral, bloqueando a síntese proteica e recrutando células imunológicas para o local da infecção. Além disso, os IFNs aumentam a expressão de moléculas envolvidas na apresentação de antígenos, tornando as células infectadas mais susceptíveis ao ataque do citotóxico. Contudo, para escapar dessa resposta, muitos vírus desenvolvem mecanismos de evasão, incluindo a inibição da produção e sinalização de IFNs com consequente supressão da expressão de ISGs, permitindo sua persistência e disseminação no organismo (Ivashkiv; Donlin, 2014; Schneider; Chevillotte; Rice, 2014).

A interação entre imunidade inata e adaptativa é evidente na COVID-19, por exemplo, onde a ativação dos IFNs tipo I e III influencia diretamente a resposta dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>. A sinalização adequada desses interferons é crucial para a diferenciação de subpopulações especializadas e para a produção de anticorpos neutralizantes (Sette; Crotty, 2021; Sievers et al., 2023). No entanto, a infecção grave frequentemente apresenta uma resposta deficiente de IFNs, levando a uma ativação insuficiente dos linfócitos T e a uma resposta imune desregulada. Esse desbalanço contribui para a variabilidade dos desfechos clínicos, podendo resultar em quadros leves ou, nos casos mais severos, em uma inflamação exacerbada onde o acúmulo descontrolado de células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos pode agravar os danos teciduais e contribuir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (Almendo-Vázquez; Laguna-Goya; Paz-Artal, 2023).

Um fenômeno semelhante é observado na infecção pelo HIV, onde a sinalização dos IFNs tipo I é essencial, sobretudo, na resposta imune inicial. Nesse contexto da infecção, espera-se que essa via estimule uma resposta antiviral eficiente, mas o HIV desenvolveu estratégias para modular a produção e a sinalização dos IFNs, reduzindo sua eficácia (Iyer et al., 2017; Nguyen; Tran; Sanchez, 2018). Essa modulação compromete a ativação de diversas células do sistema imune, incluindo linfócitos T e B, contribuindo para um estado de ativação crônica e posterior exaustão celular. Com a persistência da infecção e a exposição contínua ao antígeno viral, as células T CD8<sup>+</sup> progressivamente perdem sua capacidade de proliferação e

secreção de citocinas essenciais, enquanto os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são progressivamente depletados por apoptose e outros mecanismos citotóxicos (Vidya Vijayan et al., 2017; Fenwick et al., 2019).

Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são componentes fundamentais da imunidade adaptativa, ativando outras células do sistema imune, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B. Em razão dessa função mediadora, são chamados de linfócitos T auxiliares (do inglês, *helper*). Eles são identificados pela presença do receptor de células T (TCR, do inglês, *T Cell Receptor*) e da glicoproteína transmembrana CD4 em sua superfície. Sua ativação ocorre quando o TCR reconhece um antígeno apresentado pelo MHC classe II das células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês *Antigen-Presenting Cells*), com o CD4 atuando como co-receptor para estabilizar essa interação. Esse processo desencadeia expansão clonal e uma série de alterações moleculares na membrana plasmática, no citoplasma e no núcleo, promovendo a diferenciação e a funcionalidade das células T auxiliares. A partir dessa ativação, os linfócitos T CD4<sup>+</sup> podem se diferenciar em diferentes subtipos funcionais, liberando citocinas específicas e desencadeando respostas imunes distintas. Dentre os principais subtipos estão Th1, Th2, Th17 e Th22 cada um associado a mecanismos específicos da imunidade e regulação da inflamação (Shah et al., 2021).

As células Th1 são essenciais para a imunidade celular contra patógenos intracelulares e são caracterizadas pela produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha/\beta$ ) e interleucina-2 (IL-2), promovendo a ativação de macrófagos, a produção de óxido nítrico e a proliferação de linfócitos T citotóxicos. A diferenciação para o fenótipo Th1 é induzida pela IL-12, secretada por APCs, que ativa o fator de transcrição STAT4, culminando na expressão de T-bet, regulador chave da linhagem Th1 (Gil-Etayo et al., 2021; Tolomeo; Cascio, 2024). Em contraposição, as células Th2 são especializadas na resposta imune humoral, sendo cruciais na defesa contra parasitas extracelulares e na patogênese de doenças alérgicas. Essas células secretam citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 e IL-25, que estimulam a produção de anticorpos pelas células B e o recrutamento de eosinófilos e basófilos. A IL-4 é o principal fator indutor da diferenciação Th2, ativando o fator de transcrição STAT6 e promovendo a expressão de *GATA3*, que gerencia a diferenciação (Noto et al., 2022).

As células Th17 constituem um subconjunto de linfócitos T CD4<sup>+</sup> com função primordial na manutenção da imunidade de mucosas e em respostas inflamatórias. Secretam IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 e outros mediadores inflamatórios que promovem o



recrutamento de neutrófilos e a defesa contra fungos e bactérias extracelulares. A diferenciação das células Th17 ocorre sob a influência sinérgica de IL-6 e TGF- $\beta$ , que induzem a expressão do fator de transcrição ROR $\gamma$ t, enquanto a IL-23 potencializa sua expansão e funcionalidade (De Biasi et al., 2020). Por fim, as células Th22 representam um subconjunto de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, cuja principal característica é a secreção de IL-22, além de IL-26, IL-13 e TNF- $\alpha$ . Essas células desempenham um papel na homeostase e resposta imunológica da pele, promovendo a proliferação e diferenciação de queratinócitos. A diferenciação das células Th22 é induzida por IL-6 e TNF- $\alpha$ , além de IL-21 e IL-23, que ativam os fatores de transcrição *FOXO4*, regulador dessa linhagem (Cagan et al., 2022).

#### 2.4.2 Polarização de linfócitos T na infecção pelo HIV e na COVID-19: Semelhanças, diferenças e a importância do equilíbrio

A resposta imunológica mediada por linfócitos T CD4<sup>+</sup> é fundamental no desenrolar da COVID-19, com destaque para a polarização Th1, Th2 e Th17. A resposta mediada por células T CD8<sup>+</sup> tende a ser menos proeminente em comparação à ativação precoce das linfócitos T CD4<sup>+</sup> específicas para o SARS-CoV-2, que pode ser detectada entre 2 e 4 dias após o início dos sintomas. Dessa forma, a rápida indução, intensidade e abrangência da resposta CD4<sup>+</sup> estão associadas a quadros leves de COVID-19, nos quais ocorre uma eliminação mais eficiente do vírus. Em contrapartida, a ausência dessa resposta dentro de 22 dias após o início dos sintomas está correlacionada a desfechos mais graves ou fatais da doença (Almendro-Vázquez; Laguna-Goya; Paz-Artal, 2023).

A resposta Th1 é essencial para o controle da replicação viral, principalmente devido à produção de IFN- $\gamma$ , que ativa macrófagos potencializando a imunidade inata. No entanto, em casos graves, a redução da produção de IFN- $\gamma$  compromete a eliminação viral e contribui para a desregulação inflamatória. Assim, um equilíbrio entre Th1 e Th2 torna-se fundamental para evitar uma resposta imune exacerbada (Dhawan et al., 2023). Além do antagonismo direto de *GATA3* para com T-bet, a resposta Th2 modula a ativação excessiva da imunidade inata secretando IL-4 e IL-10, – suprimindo a ativação de APCs e desviando o fenótipo dos macrófagos de M1 para M2 – contribuindo para estimulação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular, ou seja, reparação tecidual. Contudo, nem tudo é simples ou isento de dificuldades pois, uma resposta Th2 desregulada, no contexto da COVID-19 está relacionada à fibrose pulmonar, por exemplo (Hwang et al., 2005; Silva et al., 2022).

A manutenção do equilíbrio entre Th1 e Th2 é um aspecto chave da regulação imunológica na COVID-19. A partir da óptica de resposta Th1 prolongada, exacerbam-se sinais inflamatórios que culminam na hiperatividade citocínica, principalmente, por meio do recrutamento descontrolado de macrófagos e neutrófilos. Esse recrutamento ocorre via eixos inflamatórios como IFN- $\gamma$ /CXCL9-11/CXCR3, que atraem macrófagos e células T ativadas, além da sinalização por IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que amplifica a ativação mieloide. Em casos graves, a produção excessiva de GM-CSF (Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos e macrófagos, do inglês, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) também contribui para a hiperativação de monócitos inflamatórios, intensificando o dano tecidual (Gil-Etayo et al., 2021; Silva et al., 2022; Dhawan et al., 2023).

Por outro lado, um desvio precoce para o perfil Th2 também pode comprometer a resposta antiviral inicial, permitindo a replicação viral e atrasando a resolução da infecção. Esse desvio ocorre, em parte, devido ao aumento da produção de IL-4 e IL-10, que inibem a sinalização de IFN- $\gamma$  e reduzem a ativação de macrófagos M1. Em pacientes graves, uma resposta Th2 insuficiente pode resultar em falha na modulação da inflamação, amplificando o dano tecidual. Além do perfil de resposta imune, fatores como idade, comorbidades e estado imunológico prévio influenciam o desfecho da COVID-19 (Gibellini et al., 2022).

Nos casos graves da doença, observa-se também uma ativação exacerbada da resposta Th17, caracterizada pela produção excessiva de IL-17A e IL-22. Essas citocinas promovem o recrutamento descontrolado de neutrófilos e a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e IL-6, intensificando a inflamação pulmonar e contribuindo para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Adicionalmente, a IL-17A amplifica a inflamação e aumenta a permeabilidade vascular, enquanto a IL-22 pode ser protetora no epitélio pulmonar. Contudo, curiosamente, células T específicas para o SARS-CoV-2 podem expressar CCR6, um marcador associado à linhagem Th17, sem necessariamente apresentarem níveis elevados de IL-17A, sugerindo uma ativação parcial ou atípica dessas células (Sette; Crotty, 2021). A ativação exacerbada da resposta Th17 na COVID-19, portanto, estabelece um ciclo de retroalimentação inflamatória que contribui para a gravidade da doença. O aumento da polarização Th17 induz a produção de IL-17 e outras citocinas inflamatórias, promovendo o recrutamento e acúmulo de neutrófilos nos pulmões. Esse influxo neutrofílico, por sua vez, não apenas amplifica os danos teciduais e a permeabilidade capilar, mas também modula diretamente a resposta das células T. Os neutrófilos, especialmente na forma de G-MDSC e imaturas, favorecem ainda mais a polarização Th17 e suprimem a diferenciação Th1,

reduzindo a produção de IFN- $\gamma$ , essencial para a resposta antiviral eficiente. (Martonik et al., 2021; Parackova et al., 2021).

A infecção pelo HIV é marcada por uma série de eventos imunológicos que, ao longo do tempo, comprometem a integridade do sistema imune, especialmente em tecidos mucosos. Um dos primeiros e mais críticos eventos é a depleção seletiva e precoce das células Th17, particularmente no epitélio intestinal e na mucosa genital. Essa vulnerabilidade decorre, em grande parte e além da infecção local, da elevada expressão do correceptor CCR5 nessas células, tornando-as alvos preferenciais do vírus nos estágios iniciais da infecção (Tolomeo; Cascio, 2024). Além disso, as células dendríticas plasmocitóides (pDCs), ao detectarem o HIV, desencadeiam uma intensa resposta inflamatória mediada por interferons do tipo I (Swiecki; Colonna, 2010). Esses interferons ativam a via de sinalização do *STAT1*, que antagoniza a ativação de *STAT3* e, conseqüentemente, inibe a diferenciação e função das células Th17. Paralelamente, promovem a secreção de citocinas imunossupressoras, como IL-27 e IL-10, que ampliam o efeito inibitório sobre a linhagem Th17, comprometendo a manutenção da barreira mucosa e favorecendo a translocação de microrganismos e seus componentes para a circulação sistêmica (Douek; Roederer; Koup, 2009; Tsai; Pai; Lee, 2019).

A perda das células Th17 acarreta uma redução significativa na produção de IL-17 e IL-22, citocinas essenciais para a homeostase da mucosa e a regulação da microbiota intestinal. Como consequência, a perda da integridade da barreira epitelial facilita a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) e outros componentes bacterianos para o meio sistêmico, perpetuando um estado de ativação imune crônica que persiste mesmo em pacientes sob TARV. Paralelamente, observa-se um declínio progressivo da resposta Th1 inicial, caracterizado pela redução na produção de IL-2 e IFN- $\gamma$ , citocinas fundamentais para a resposta citotóxica (Pandiyan et al., 2016; Tolomeo; Cascio, 2024).

Embora a infecção também esteja associada a um aumento relativo da produção de IL-4 e IL-10, esse fenômeno não se resume a uma simples polarização Th1 para Th2, mas sim a um desajuste imunológico mais amplo. Simultaneamente, a redução da expressão do fator de transcrição T-bet prejudica a manutenção de uma resposta Th1 eficaz contra o HIV, enquanto o aumento da atividade de *GATA-3* pode favorecer a replicação viral ao modular a resposta imune de forma menos eficiente para a eliminação de células infectadas (Williams et al., 2013; Hokello et al., 2024).

Diante desse panorama, é possível estabelecer um contraste entre os padrões de resposta imune observados na COVID-19 e na infecção pelo HIV. Enquanto a COVID-19 se caracteriza por uma resposta inflamatória exacerbada, predominantemente direcionada para os perfis Th1 e Th17, a progressão da infecção pelo HIV, sem tratamento, envolve um esgotamento gradual da resposta Th1, seguido por um desvio para a polarização Th2, concomitante à depleção severa de células Th17 e ao aumento da atividade de citocinas reguladoras e imunossupressoras, culminando em uma disfunção crônica do sistema imunológico (Unterman et al., 2022; Shakiba et al., 2023; Hokello et al., 2024). Ou seja, a COVID-19, ao desencadear um estado inflamatório descontrolado, frequentemente leva a danos teciduais agudos; já o HIV induz um colapso imunológico progressivo, promovendo um estado de imunossupressão persistente e subsidiando a replicação viral a longo prazo.

#### 2.4.3 Linfócitos T como repartições públicas: existem, mas não funcionam – hiperestimulação e exaustão imunológica

A regulação da resposta imunológica é um processo essencial para manter o equilíbrio do sistema imune e prevenir danos colaterais. Durante uma infecção aguda, a ativação das células T desencadeia a expressão temporária de receptores inibitórios, como PD-1, TIM-3, CTLA-4 e TIGIT, que modulam a resposta imunológica nas fases finais da infecção. Esse mecanismo assegura que, após a eliminação do patógeno, a resposta imunológica seja progressivamente reduzida, evitando inflamação excessiva e danos teciduais. Em condições normais, a expressão desses receptores diminui para níveis basais, garantindo a imunotolerância e prevenindo reações imunopatológicas (Fenwick et al., 2019b; Alahdal; Elkord, 2022; Al-Mterin; Alsalman; Elkord, 2022).

No entanto, em infecções crônicas ou no caso de formação tumoral, quando a estimulação antigênica persiste, esse mecanismo autolimitado se torna disfuncional, levando à exaustão linfocitária (Tabela X). Este processo é caracterizado pela perda progressiva da funcionalidade das células T, especialmente das subpopulações CD8<sup>+</sup>, que passam a expressar de forma persistente receptores inibitórios (Mohammed et al., 2022). Essa expressão prolongada compromete a capacidade efetora das células T, reduzindo sua proliferação e promovendo alterações metabólicas e transcricionais. Um cenário como este, aumenta a susceptibilidade à morte celular, o que se relaciona com uma resposta imunológica ineficaz e,

consequentemente, ao favorecimento da progressão da infecção ou do câncer (Collier et al., 2021).

No caso da infecção pelo SARS-CoV-2, a exaustão linfocitária é um aspecto importante na evolução clínica da COVID-19, especialmente em casos graves. A linfopenia periférica, um dos achados mais característicos da doença, reflete não apenas a redução no número de linfócitos, mas também a disfunção das células remanescentes. Mesmo após a recuperação, muitos pacientes mantêm linfócitos T com um fenótipo alterado, frequentemente expressando altos níveis de marcadores de exaustão, como PD-1. Importante destacar que, embora a ativação das células T seja fundamental para uma resposta imunológica eficaz, a exaustão representa uma falha progressiva nesse processo, onde as células perdem gradualmente sua capacidade funcional comprometendo a defesa imunológica ao longo do tempo (Wilk et al., 2020; Hanna et al., 2021; Shakiba et al., 2023).

A tempestade de citocinas, um fenômeno prototípico em pacientes com COVID-19 grave, agrava e é responsável por agravar a exaustão linfocitária. A hipersecreção de citocinas, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , não apenas promove inflamação sistêmica, mas também reforça sinais inibitórios nos linfócitos T, exacerbando a disfunção. A IL-10, por outro lado, está associada à inibição da proliferação de células T e à regulação negativa de genes que promovem a sobrevivência celular (Diao et al., 2020; Dhawan et al., 2023). Ao mesmo tempo, a expressão aumentada de PRDM1 em pacientes graves foi associada a um comprometimento adicional da viabilidade das células T CD8<sup>+</sup>, contribuindo para a linfopenia e para uma resposta imunológica ineficaz (Ma et al., 2023).

As linfócitos T CD4<sup>+</sup> também apresentam um fenótipo disfuncional na COVID-19 grave, com expressão de receptores inibitórios e regulação negativa de CD73, um marcador associado à resposta imunológica adaptativa. No contexto pulmonar, linfócitos T exaustos detectados no líquido pleural indicam que a imunossupressão local pode comprometer a resolução da infecção. Além disso, as evidências sugerem que a exaustão linfocitária não se limita ao período agudo da doença; alterações imunológicas persistentes podem contribuir para a síndrome pós-COVID-19, afetando a resposta imunológica a longo prazo e aumentando a vulnerabilidade a novas infecções e desregulação inflamatória (Zheng et al., 2020; Hanna et al., 2021).

Exaustão linfocitária também é um fenômeno amplamente abordado na infecção crônica pelo HIV, caracterizando-se pela diminuição progressiva da funcionalidade das células T e comprometimento do controle da replicação viral. Inicialmente, a infecção pelo

HIV provoca uma ativação robusta das células T, com expressão transitória de receptores inibitórios, conhecidos como checkpoints imunológicos regulatórios, no entanto, com a exposição contínua ao antígeno viral, na infecção crônica, a expressão desses receptores se mantém elevada, levando à exaustão das células T. Esse estado de exaustão é marcado por uma capacidade proliferativa reduzida e por uma diminuição na produção de citocinas essenciais, como IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (Khaitan; Unutmaz, 2011).

Diversos fatores transcricionais já foram associados à regulação da exaustão das células T durante a infecção pelo HIV, mas até o momento, nenhum foi apontado como um “mestre” para o processo. O fator ativador de células B (Batf) apresenta níveis elevados em células T CD8<sup>+</sup> exaustas de indivíduos com infecção crônica, correlacionando-se positivamente com a progressão da doença (Kazer et al., 2020). O fator de transcrição *PRDM1*/Blimp-1, embora associado à diferenciação de células B, também está regulado positivamente em células T exauridas, associando-se à expressão de receptores inibitórios e à produção aumentada de IL-10 (Shin et al., 2009; Fu et al., 2017).

Os principais marcadores celulares e moleculares associados à exaustão das células T na infecção crônica pelo HIV incluem a expressão aumentada de receptores inibitórios como PD-1, CTLA-4, TIM-3, 2B4 e CD160. A elevação de PD-1 em linfócitos T CD4<sup>+</sup> está associada à progressão da doença, altas cargas virais e redução na contagem dessas células. O CTLA-4 é regulado de maneira mais seletiva em linfócitos T CD4<sup>+</sup> exauridas, enquanto os receptores 2B4 e CD160 são caracteristicamente elevados em células T CD8<sup>+</sup> exauridas. A coexpressão desses receptores inibitórios em células T CD8<sup>+</sup> e CD4<sup>+</sup> agrava o estado de exaustão funcional, comprometendo ainda mais a resposta imunológica (Blanch-Lombarte et al., 2023).

**Quadro 1** – Comparativo de exaustão linfocitária no contexto saudável, COVID-19 e HIV

Aspecto	Indivíduo saudável	COVID-19 (SARS-CoV-2)	HIV (Infecção crônica)
<b>Expressão de receptores inibitórios</b>	Transitória durante a fase final da resposta imune aguda; retorna ao basal após eliminação do patógeno.	Elevada, persistente mesmo após fase aguda; PD-1 frequentemente aumentado em linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e CD8 <sup>+</sup>	Elevada e crônica; múltiplos receptores (PD-1, CTLA-4, TIM-3, 2B4, CD160) coexpressos de forma duradoura

<b>Número de linfócitos</b>	Preservado	Linfopenia periférica associada à disfunção linfocitária	Redução progressiva de CD4 <sup>+</sup> ao longo do tempo; CD8 <sup>+</sup> também apresentam disfunção
<b>Perfil de citocinas</b>	Produção equilibrada	Tempestade de citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ $\uparrow$ ); IL-10 elevada $\rightarrow$ supressão proliferativa e de sobrevivência	Produção reduzida de IL-2, IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ ; IL-10 elevada $\rightarrow$ supressão proliferativa
<b>Fatores de transcrição associados</b>	Regulação fisiológica e transitória	PRDM1 (Blimp-1) $\uparrow$ em casos graves, associado à perda de viabilidade de CD8 <sup>+</sup>	Batf $\uparrow$ e PRDM1 $\uparrow$ $\rightarrow$ manutenção da exaustão e IL-10 $\uparrow$
<b>Consequências funcionais</b>	Resposta efetora eficiente e autolimitada; memória imunológica preservada	Disfunção persistente de CD4 <sup>+</sup> e CD8 <sup>+</sup> ; comprometimento da resposta adaptativa; imunossupressão local (ex.: pulmão)	Redução da capacidade proliferativa e efetora; falha no controle da replicação viral
<b>Persistência do fenômeno</b>	Transitória, desaparece após resolução da infecção aguda	Persistente após fase aguda; pode contribuir para síndrome pós-COVID-19	Crônica e progressiva, relacionada diretamente à evolução da doença
<b>Relevância clínica</b>	Homeostase imune. Evita inflamação exacerbada, dano tecidual e autoimunidade	Maior gravidade em casos críticos, vulnerabilidade pós-COVID	Progressão da infecção, queda de CD4 <sup>+</sup> , risco de infecções oportunistas
<b>Referências</b>	Fenwick et al., 2019b; Alahdal; Elkord, 2022; Al Mterin; Alsalman; Elkord, 2022	Diao et al., 2020; Wilk et al., 2020; Zheng et al., 2020; Hanna et al., 2021; Dhawan et al., 2023; Ma et al., 2023; Shakiba et al., 2023	Shin et al., 2009; Khaitan; Unutmaz, 2011; Fu et al., 2017; Kazer et al., 2020; Blanch-Lombarte et al., 2023

## **2.5 MORTE CELULAR: INFLAMASSOMA, FOGO NO PARQUINHO, HIV E COVID-19**

### **2.5.1 Contextualizando a morte celular de linfócitos T na infecção pelo HIV**

A morte celular é um processo essencial para o desenvolvimento e a manutenção da homeostase, garantindo a eliminação de células supérfluas durante a morfogênese e organogênese, bem como a remoção de células danificadas ou disfuncionais na vida adulta. Estima-se que aproximadamente meio trilhão de células passem por morte celular diariamente, sendo esse processo classificado em dois grupos principais: a morte celular acidental, induzida por estresses físicos, químicos ou mecânicos de maneira descontrolada, e a morte celular regulada, que ocorre por meio de vias moleculares específicas e pode ser modulada geneticamente ou farmacologicamente. Dentro da morte celular regulada, destaca-se a morte celular programada, incluindo mecanismos como a apoptose, a necroptose e a piroptose, que desempenham papéis distintos, mas interligados, na fisiologia celular (Shen; Shao; Li, 2023; Yuan; Ofengeim, 2024).

A ativação de vias de morte celular pode ocorrer em resposta à perda da integridade da membrana plasmática, ao acúmulo de proteínas mal dobradas, ao estresse oxidativo e à peroxidação lipídica, entre outros fatores. Esses eventos podem ser irreversíveis, especialmente quando há fragmentação celular e formação de corpos apoptóticos ou perda da integridade da membrana plasmática (Wang et al., 2024). A apoptose, por exemplo, é caracterizada pela condensação citoplasmática e nuclear, preservando a integridade da membrana, enquanto a necrose envolve um colapso estrutural mais abrupto. Embora seja um processo natural, a ativação desregulada dessas vias pode comprometer a homeostase tecidual e levar a consequências sistêmicas, tornando-se um fator determinante na evolução de processos patológicos graves (Huska; Marie Hardwick, 2015).

Durante infecções virais, as células infectadas podem morrer por diferentes mecanismos, incluindo lise direta – mais comum em vírus líticos – ou pela ativação de vias de morte celular programada. Além disso, uma vez detectado o patógeno, células do sistema imunológico, como linfócitos T CD8<sup>+</sup> e células NK, podem induzir a morte de células infectadas para limitar a disseminação. No entanto, muitos vírus evoluíram mecanismos para escapar dessas respostas antivirais, inclusive da apoptose, garantindo sua persistência no hospedeiro (Carty; Guy; Bowie, 2021). No caso do HIV, a depleção massiva de linfócitos T



CD4<sup>+</sup> não ocorre apenas devido à morte direta das células infectadas, mas também por mecanismos indiretos. Além da apoptose, outras vias de morte celular são ativadas, como a morte do espectador, que afeta células não infectadas expostas a citocinas inflamatórias e sinais de estresse imunológico. Nesse contexto, outra via importante é a piroptose, uma forma inflamatória de morte celular mediada pelo inflamassoma NLRP3, ativado principalmente pela resposta imune inata (Doitsh et al., 2014; Doitsh; Greene, 2016; Zhang et al., 2021).

### 2.5.2 Piroptose: do fogo (pyro) à queda (tosis)

A piroptose pode ser definida como um tipo de morte celular regulada com características líticas e pró-inflamatórias mediada por gasdermina (GSDM). Dentre as características que distinguem células piroptóticas das demais em morte celular, estão o inchaço celular, formação de poros, lise osmótica e liberação de conteúdo pró-inflamatório. Uma vez formados os poros na membrana plasmática, extravasa-se o citoplasma e facilita-se a lise osmótica resultando na ruptura da membrana plasmática, na liberação de mediadores inflamatórios e de outros padrões moleculares associados a danos (Stephenson; Herzig; Zychlinsky, 2016; Yu et al., 2021).

A via piroptótica, tem como característica distintiva, ao menos em sua via canônica, a ativação de caspase-1, uma proteína especializada em clivagem. A caspase-1 é ativada por meio do inflamassoma, um complexo multiproteico que se forma em resposta à detecção de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês, *Pathogen-associated Molecular Patterns*) ou ao dano celular (DAMPs, do inglês, *Damage-associated Molecular Patterns*) por receptores citoplasmáticos (Liu et al., 2024). Diversos inflamassomas podem ativar a caspase-1, sendo a família daqueles que são compostos por uma porção sensora composta por repetições ricas em leucina, receptores do tipo NOD (NLRs, do inglês *Nod-like Receptors*), uma das mais estudadas. Dentre eles, o inflamassoma NLRP3 se destaca por conter um domínio pirina (PYD), permitindo sua interação com a proteína adaptadora ASC e a subsequente ativação da caspase-1. o NLRP1, NLRC4 (que contém um domínio CARD ou invés de PYD) e AIM2, cuja porção sensora difere dos NLRs em detrimento do domínio PYD que está presente (Tan et al., 2021; Fu; Wu, 2023).

Uma vez hidrolisada pelo inflamassoma, a caspase-1 cliva duas citocinas bastante pró-inflamatórias, a pró-IL-1 $\beta$  e a pró-IL-18. Ativadas, essas citocinas têm alto poder inflamatório, promovendo vasodilatação, diapedese e indução da polarização de linfócitos T

CD4<sup>+</sup> associada a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias (Pan et al., 2022). Além da ativação das pró-citocinas, a caspase-1 também cliva e ativa a gasdermina D (GSDMD), uma proteína cuja função principal é promover a formação de poros na membrana plasmática. Com poros membranares abertos e citocinas ativadas, não se ativa somente uma via de morte celular, mas também uma secreção de proteínas inflamatórias (Aglietti; Dueber, 2017; Gan et al., 2022).

Além da via canônica, a piroptose pode ocorrer por vias não canônicas, que envolvem a ativação direta das caspases-4 e 5 pela detecção de LPS no citoplasma. Essa via leva à clivagem da GSDMD e à permeabilização da membrana celular, mas não processam diretamente IL-1 $\beta$  e IL-18 que ainda podem ser liberadas indiretamente devido à ativação de um inflamassoma secundariamente. Recentemente, outras vias de ativação da piroptose foram identificadas, envolvendo caspases tradicionalmente associadas à apoptose. A caspase-3, por exemplo, pode clivar a gasdermina E (GSDME) em células tumorais sob quimioterapia, enquanto a caspase-8 pode ativar GSDMD durante infecções por flagelina e GSDMC em células de câncer de mama na presença de TNF- $\alpha$ , sob regulação de PD-L1 e p-Stat3 (Aglietti; Dueber, 2017; Yu et al., 2021).

De maneira geral, os eventos nos quais culminam a piroptose são importantes para o desencadeamento de inflamação, proliferação e diferenciação. Em adição, pode-se dizer que IL-18 e IL-1 $\beta$  são essenciais para a imunidade inata e adaptativa (Mantovani et al., 2019). No que tange à imunidade inata, a piroptose é considerada um contribuidor crucial que leva a formação de armadilhas intracelulares induzidas por poros, ou seja, estruturas que aprisionam micróbios anteriormente intracelulares. Essas armadilhas facilitam a depuração bacteriana intracelular ao conter o patógeno e produzir sinais que promovem o recrutamento e a absorção por neutrófilos (Sollberger et al., 2018; Zhang et al., 2022). Além de induzir uma resposta imune contra microrganismos, a piroptose também pode atenuar certos sinais de dano celular, como o estresse oxidativo, ajudando a remover células lesionadas ou infectadas evitando também a propagação de danos ao tecido (Zheng et al., 2022). Por fim, células NK e Th1 expressam receptores para IL-18 e são altamente sensíveis à citocina que forma um feedback positivo com IFN- $\gamma$  (Liu et al., 2024).

### 2.5.3 Piroptose, HIV e a morte celular do espectador: *Lymphocyte panic attack!!*

A perda progressiva de linfócitos T CD4<sup>+</sup> na infecção pelo HIV é um processo multifatorial que envolve tanto células permissivas quanto não permissivas à replicação. Inicialmente, acreditava-se que essa depleção ocorria predominantemente em células permissivas, ou seja, aquelas metabolicamente ativas que permitem o ciclo viral completo. De fato, linfócitos T CD4<sup>+</sup> ativadas, presentes nos tecidos linfóides, por exemplo, expressam fatores essenciais para a replicação do HIV, possibilitando a produção de novos vírions e o espalhamento da infecção (Paim; Badley; Cummins, 2020). No entanto, a replicação não ocorre de forma eficiente em todas as células que expressam CD4. Nos tecidos linfóides, como linfonodos e o tecido linfóide associado ao intestino, a maioria dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> encontra-se em estado quiescente, com metabolismo reduzido. Nessas células, a replicação do HIV é frequentemente abortada, levando ao acúmulo de metabólitos intermediários que ativam vias imunológicas resultando na morte celular. Esse mecanismo contribui para a depleção maciça de linfócitos T CD4<sup>+</sup> nesses compartimentos (Cummins; Badley, 2014; Monroe et al., 2014).

Contudo, apenas a replicação viral não explica a intensa perda de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Nesse sentido, inicialmente, a apoptose foi considerada o principal mecanismo responsável por essa depleção, induzida tanto pelo efeito citopático direto quanto por sinais mediados por citocinas pró-apoptóticas e receptores de morte celular. No entanto, foi demonstrado que a piroptose é determinante na destruição dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, especialmente das não permissivas. Nesse contexto, a infecção abortiva leva à ativação de inflamassomas, promovendo uma resposta inflamatória e a morte celular mediada por caspase-1 (Doitsh et al., 2014).

Esse fenômeno é particularmente relevante nos tecidos linfóides, onde a alta densidade de células quiescentes favorece a propagação da piroptose entre células vizinhas, amplificando o dano. Dessa forma, além de contribuir para a perda de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, a piroptose também gera um ambiente inflamatório crônico, agravando a imunossupressão associada à infecção pelo HIV. Nesses tecidos linfóides, as linfócitos T CD4<sup>+</sup> estão em constante interação com outras células imunológicas e expostas a um microambiente rico em citocinas, esse contexto, favorece tanto a replicação viral em células permissivas quanto a ativação da piroptose em células abortivas (Doitsh; Greene, 2016).

Além disso, o recrutamento celular e a alta expressão de moléculas de adesão favorecem a estruturação da sinapse virológica, um mecanismo que facilita substancialmente a transmissão do HIV célula-célula. Esse processo é mais eficiente do que a infecção por

víriões livres e, devido à alta transferência de componentes virais, ativa mais facilmente a resposta imunológica inata, favorecendo a destruição celular, inclusive de linfócitos T CD4<sup>+</sup> não permissivas (Galloway et al., 2015). Essa transferência, seguida de um acúmulo de intermediários virais favorece a detecção por sensores como o IFI16 (Proteína Induzível por Interferon Gama, do inglês, *Gamma-interferon-inducible Protein*) e, sequencialmente, a ativação do inflamassoma, desencadeando a piroptose e contribuindo para a intensa depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> nos tecidos linfóides. A proximidade entre células infectadas e não infectadas nesses tecidos favorece ainda mais esse processo, acentuando o estado inflamatório e acelerando a progressão da imunodeficiência (Monroe et al., 2014).

Diante desse contexto, estudos indicam que a maioria das linfócitos T CD4<sup>+</sup> mortas nos linfonodos de pacientes infectados são células espectadoras não produtivamente infectadas. Fatores do hospedeiro, como os ligantes pró-apoptóticos da superfamília do TNF, bem como proteínas virais como Tat, Vpr e Nef, estão envolvidos na indução da morte celular nessas populações. Além disso, exossomos liberados por células infectadas pelo HIV podem transportar proteínas virais capazes de induzir a morte de células espectadoras por diferentes mecanismos (Holm et al., 2004; Lelièvre et al., 2004; Cao et al., 2021). A descoberta de que a infecção abortiva leva à ativação do inflamassoma e à piroptose forneceu, portanto, uma explicação mecanística robusta para a morte celular em larga escala, o que não apenas reduz a população de linfócitos T CD4<sup>+</sup> disponíveis para a resposta imune, mas também perpetua o estado inflamatório crônico característico da infecção pelo HIV (Garg; Joshi, 2017).

#### 2.5.4 Inflamassoma e COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia a ativação do inflamassoma NLRP3, contribuindo para a resposta inflamatória exacerbada. Majoritariamente, a ativação do inflamassoma é impulsionada por proteínas virais, como ORF3a, E, N e M, que induzem, dentre outras coisas, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e distúrbios iônicos – funcionando, inclusive como vioporinas – condições que favorecem a oligomerização do NLRP3 e outros receptores (Zhao et al., 2020; Amin et al., 2022; Ambrožek-Latecka et al., 2024). Esses eventos induzem a ativação da via de NF-κB que, por sua vez, estimula a síntese de pró-citocinas, incluindo pró-IL-1β e pró-IL-18, que, uma vez ativadas, levam à amplificação da resposta inflamatória. Por meio da sinalização JAK/STAT, por exemplo, a IL-1β regula positivamente a produção de IL-6, uma das principais citocinas associadas à

síndrome da secreção de citocinas e à gravidade da COVID-19. Ciclos de ativação como esse são aspectos específicos da amplificação da síndrome citocinínica que proporciona os danos pulmonares, a disfunção orgânica e os outros distúrbios observados na evolução da doença (Freeman; Swartz, 2020; Kaivola; Nyman; Matikainen, 2021).

A ativação do inflamassoma NLRP3 em células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, leva à liberação de IL-1 $\beta$  e IL-18, citocinas pró-inflamatórias que modulam a resposta adaptativa. A IL-1 $\beta$  promove a diferenciação de linfócitos T auxiliares em subtipos como Th17, enquanto a IL-18 ativa células T CD8<sup>+</sup> de memória independentemente de antígeno, intensificando a resposta citotóxica. Em casos graves, a inflamação crônica sustentada por essas citocinas contribui para a exaustão de linfócitos T, marcada pela superexpressão de receptores inibitórios como PD-1, com consequente prejuízo na proliferação celular e na secreção de citocinas efetoras. Esse estado imunológico disfuncional compromete o controle viral e favorece infecções secundárias (Van Den Berg; Te Velde, 2020; Zhang et al., 2023).

Além da liberação das citocinas, há também a ativação da GSDMD, cujas formas clivadas provocam piroptose. A GSDMD está diretamente relacionada à formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs, do inglês, *Neutrophil Extracellular Traps*), que, ao se formarem, não só exacerbam a inflamação tecidual como também contribuem para a formação de micropartículas pró-trombóticas (Aymonnier et al., 2022; Silva et al., 2022a; Devant; Kagan, 2023). Essas micropartículas incluem plaquetas ativadas e fragmentos de células endoteliais danificadas, que desembocam na cascata de coagulação e estão implicadas em distúrbios como trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Ademais, nos macrófagos, o NLRP3 ativado induz a liberação de fator tecidual, ativa integrinas plaquetárias e sinaliza via HIF-1 $\alpha$ , ligando inflamação, trombose e hipóxia (Villacampa et al., 2024).

No sistema circulatório, essas micropartículas contribuem para formação de microtrombos que bloqueiam a perfusão sanguínea, levando à disfunção orgânica progressiva, particularmente, em sistemas como o respiratório, renal e cardiovascular. Para mais, contribuindo para o agravamento generalizado da situação, IL-1 $\beta$  e IL-18 aumentam a ativação plaquetária e a expressão de PAI-1, um inibidor da fibrinólise, potencializando o estado pró-trombótico. Somados, esses fatores agravam a coagulopatia observada em pacientes com COVID-19 grave, resultando em maior risco de complicações trombóticas e aumento da mortalidade (Potere et al., 2022).

Nos pulmões, a ativação do inflamassoma NLRP3 tem graves consequências, relacionando-se à lesão alveolar difusa e comprometimento da barreira endotelial. A inflamação exacerbada nas vias respiratórias leva à produção de mediadores inflamatórios, como leucotrienos, prostaglandinas e citocinas, que aumentam a permeabilidade vascular. Isso permite que líquidos e proteínas plasmáticas se acumulem nos espaços alveolares, resultando no edema e na hipóxia, característicos da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Freeman; Swartz, 2020). Além disso, a disfunção da barreira endotelial e a indução da expressão de moléculas de adesão – especialmente mediada por IL-1 $\beta$  – facilitam a infiltração de células inflamatórias, como neutrófilos e monócitos. Nessas células, o NLRP3 pode ativar a liberação de mais citocinas, induzir piroptose e liberar DAMPs, perpetuando o ciclo inflamatório e agravando o quadro (Zhu et al., 2019; Potere et al., 2022).

No que tange aos biomarcadores conhecidos para avaliação da gravidade da COVID-19, muitos têm mostrado associações importantes à ativação de NLRP3 e à extensão da resposta inflamatória sistêmica. A IL-1 $\beta$  e IL-18, têm sido associadas ao agravamento dos sintomas clínicos e à severidade da infecção quando em níveis altos. Nesse espectro, a proteína C reativa (PCR) é um marcador de inflamação aguda, cuja concentração elevada está frequentemente associada à piora do quadro clínico e ao risco de complicações. A desidrogenase láctica (LDH), por sua vez, indica dano celular generalizado e foi relacionada ao NLRP3 no que se refere a indução de piroptose, especialmente, em células pulmonares, nervosas, cardíacas e renais (Sun et al., 2022; Yin et al., 2023). A alta expressão de inflamassoma favorece o acúmulo de fibrina, cuja degradação libera D-dímero, marcador de fibrinólise associado ao risco trombótico. A detecção sérica e tecidual desses biomarcadores, juntamente com a presença de NETs e das próprias citocinas mostraram, portanto, associação com a gravidade da COVID-19, se apresentaram como bons preditores clínicos (Rodrigues et al., 2021).

Comorbidades como diabetes, obesidade e hipertensão são fatores de risco importantes na exacerbação da resposta inflamatória e na ativação do inflamassoma NLRP3 em pacientes com COVID-19. A glico-lipotoxicidade associada ao diabetes tipo 2 provoca o acúmulo de DAMPs, que ativam diretamente o inflamassoma. No caso da obesidade, a inflamação crônica de baixo grau associada à secreção de adipocinas, como leptina e adiponectina, favorece a ativação do NLRP3, aumentando a propensão a complicações graves (Rheinheimer et al., 2017; López-Reyes et al., 2020). A hipertensão também contribui para a ativação do inflamassoma por meio da elevação da angiotensina II, que gera espécies reativas de oxigênio

(ROS) e ativa o NLRP3. Esses mecanismos aumentam a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao desenvolvimento de formas graves de COVID-19 (Amin et al., 2022; Napodano et al., 2023).

A ativação desregulada do NLRP3 no contexto de infecções como o COVID-19 é responsável por uma ampla gama de danos orgânicos e complicações. No sistema renal, o inflamassoma contribui para a piroptose das células tubulares, exacerbando a disfunção renal aguda. No fígado, a ativação de NLRP3 está associada à necrose hepatocelular, enquanto no cérebro, a neuroinflamação causada pela ativação do inflamassoma pode levar a alterações neurológicas, incluindo encefalopatia (Dutta; Liu; Xiong, 2022; Albornoz et al., 2023). A ativação excessiva do inflamassoma também é uma característica das condições inflamatórias crônicas associadas à COVID-19, como a COVID longa (Napodano et al., 2023).

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 INDIVÍDUOS E COLETAS

O grupo de voluntários que participou desse estudo é constituído de 139 pessoas vivendo com HIV acompanhadas e em tratamento com terapia antirretroviral no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC – UFPE). As coletas foram realizadas durante a pandemia de COVID-19 no período pré-vacinação sob alegação de ausência de sintomas e mediante assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” aprovado pelo Comitê de ética para pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco (nº 4.206.047/2020 CAAE 30332120.8.3001.5191) (ANEXO A). O sangue foi coletado por meio de punção venosa utilizando sistema a vácuo em tubos com ativador de coágulo e em tubos contendo anticoagulante EDTA (VACUTAINER BD®). Além disso, prontuários clínicos foram obtidos para análises dos indivíduos no que se refere à carga viral e concentrações de células T CD4, CD8 e CD45 no período das coletas.

#### 3.2 DIAGNÓSTICO PARA COVID-19

Os indivíduos do estudo foram diagnosticados para COVID-19 por meio de ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) utilizando os soros coletados. Para tal, placas de 96 poços de alta afinidade (Thermo Scientific, Nottingham, Reino Unido) foram revestidas com proteína recombinante RBD-Wuhan na concentração de 2 µg/mL e incubadas *overnight* à temperatura ambiente. Após a incubação, as placas foram lavadas de três a cinco vezes com 200 µL/poço de solução de lavagem PBS-T (PBS + Tween 20 0,05%) por 5 minutos e, em seguida, bloqueadas com 150 µL/poço de solução de bloqueio (leite em pó 5% + BSA 1% + PBS Tween 20 0,2%) por 1h à temperatura ambiente. Posteriormente à incubação, as placas foram lavadas sob as mesmas condições citadas anteriormente e acrescidas de 100 µL dos soros de cada indivíduo previamente inativados em banho-maria a 56°C por 30 minutos e diluídos na proporção de 1:20. Após 2h, as placas foram lavadas e incubadas por 1h à temperatura ambiente com anticorpo secundário anti-IgG humano conjugado à peroxidase na concentração de 1:5000. Ao fim da incubação, as placas foram novamente lavadas e



incubadas por 15 minutos ao abrigo da luz com 100 µL/poço de solução reveladora (fosfato de dissódico 58 mM + ácido cítrico 30 mM com pH ajustado para 4,7 + O-fenilenodiamina + peróxido de hidrogênio 30%). A reação de revelação foi então interrompida por 50 µL/poço de solução de ácido sulfúrico 0,5 M e, as placas, seguiram para leitura em espectrofotômetro de microplacas Agilent Biotek Epoch™ no comprimento de onda de 492 nm. Para realização do diagnóstico, levou-se em consideração a média e o desvio padrão entre as três menores leituras sendo, o valor obtido, comparado às demais leituras.

### 3.3 ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA

#### 3.3.1 Extração de RNA e síntese de cDNA

A extração e purificação do RNA total foi realizada a partir de PBMCs isoladas do sangue coletado em EDTA, segundo o item 3.1, conforme gradiente de Ficoll (Ficoll-Paque PLUS 1,077 g/mL-1 (GE Healthcare Life Science, Suécia) na concentração de  $5 \times 10^6$  e conservadas em 1 mL de Trizol (Invitrogen®). A purificação do RNA total foi realizada por metodologia de Trizol® seguindo instruções do fabricante. O isolado obtido foi quantificado por espectrofotômetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific®, Wilmington, EUA) e qualificado quanto à integridade por eletroforese em gel de agarose a 1%. A síntese de cDNA foi realizada em concentrações específicas utilizando kit comercial High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit com dsDNase (Thermo Fisher Scientific®) na presença de um controle negativo – sem a enzima transcriptase reversa.

#### 3.3.2 Design dos primers e estimativa de eficiência para qPCR

A fim de avaliar a polarização de células T auxiliares, foram utilizados primers direcionados aos marcadores canônicos para cada uma das vias, GATA3 (Th2), STAT3 (Th17), FOXO4 (Th22); para avaliação da ativação do inflamassoma, foram utilizados primers cujos alvos são *NLRP3*, *CASP-1*; para avaliação dos perfis de exaustão de células imunes, serão utilizados primers cujos alvos são os genes *HAVCR-2* e *PRDM-1*. Tais primers foram desenhados com base em estudos anteriores, bem como, os genes de referência *ACTB* e *B2M*, ambos utilizados como base para posterior quantificação relativa. Todos os primers citados anteriormente foram validados e otimizados em PCR em tempo real com amostras de cultura de PBMCs

estimuladas com LPS, de pacientes positivados para COVID-19, e/ou para HIV com altos níveis de cópias virais no intuito de simular uma condição teste real. As sequências, assim como outras informações dos *primers* utilizados podem ser observadas na **Tabela 2**.

### 3.3.3 Avaliação da expressão relativa por qPCR

**Tabela 2** – Sequências de primers utilizados para avaliação da via do inflamassoma e perfis de exaustão das células imunes

Primer	Sequência de nucleotídeos	Tamanho	ID gene accession
<b>GATA3</b>		90pb	
Forward	5' – TGGGCTCTACTACAAGCTTCACA – 3'		XM_054365532.1
Reverse	5' – TTGCTAGACATTTTTCGGTTTCTG – 3'		
<b>STAT3</b>		150pb	
Forward	5' – CAGCAGCTTGACACACGGTA – 3'		XM_054316992.1
Reverse	5' – AAACACCAAAGTGGCATGTGA – 3'		
<b>FOXO4</b>		180 pb	
Forward	5' – CTTTCTGAAGACTGGCAGGAATGTG – 3'		NM_001170931.2
Reverse	5' – GATCTAGGTCTATGATCGCGGCAG – 3'		
<b>NLRP3</b>		153 pb	
Forward	5' – GGACTGAAGCACCTGTTGTGCA – 3'		XM_054334078.1
Reverse	5' – TCCTGAGTCTCCCAAGGCATTC – 3'		
<b>CASP-1</b>		132pb	
Forward	5' – TGCCTGTTCCCTGTGATGTGG – 3'		XM_054370130.1
Reverse	5' – TGTCTGGGAAGAGGTAGAAACATC – 3'		
<b>PRDM-1</b>		123 pb	
Forward	5' – CAGTTCCTAAGAACGCCAACAGG – 3'		XM_054356211.1
Reverse	5' – GTGCTGGATTACATAGCGCATC – 3'		
<b>HAVCR-2</b>		163 pb	
Forward	5' – GACTCTAGCAGACAGTGGGATC – 3'		NM_032782.5
Reverse	5' – GGTGGTAAGCATCCTTGAAAGG – 3'		
<b>B2M</b>		125 pb	
Forward	5' – CACTGAAAAAGATGAGTATGCCT – 3'		NM_004048.4
Reverse	5' - CCAATCCAAATGCGGCATCTTCA – 3'		

ACTB		218 pb
Forward	5' – AAGAGAGGCATCCTCACCCCT – 3'	NM_001101.5
Reverse	5' – TACATGGCTGGGGTGTGAA – 3'	

Os ensaios de expressão relativa foram realizados em microplacas de 96 poços utilizando kit PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix (Applied Biosystems®) em volume final de 10 µL. As leituras foram realizadas em equipamento QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems®) de acordo com os seguintes parâmetros: um ciclo de 95° C por 2 minutos para desnaturação inicial e ativação da polimerase; seguida de 40 ciclos de 95° C por 3 segundos para desnaturação; e 60° C por 30 segundos para anelamento e extensão. Ao final de cada corrida, a fim de constatar a amplificação de um único produto, foi realizada a curva de dissociação num único ciclo à temperatura variável de 60 – 95° C. A obtenção da expressão relativa dos genes foi realizada por meio do método  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  sob a utilização da média geométrica dos genes de referência.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os dados foram avaliados quanto à presença de valores discrepantes por meio do teste de Rout ( $Q = 1\%$ ), sendo os outliers identificados removidos das análises subsequentes. Para verificar a distribuição dos dados, aplicou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Diante da ausência de distribuição normal, comparações entre dois grupos foram conduzidas com o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Quando as comparações envolveram múltiplos fatores independentes, como status sorológico para SARS-CoV-2, carga viral (detectável ou indetectável) e tipo de esquema antirretroviral, utilizou-se a análise de variância de dois fatores (two-way ANOVA) com correção de múltiplas comparações de Sidak. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ . As análises foram realizadas no software GraphPad Prism para Windows, versão 8.0 (GraphPad Software, Inc.), e os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO GERAL

A amostra analisada foi composta por 139 pessoas vivendo com HIV, predominantemente do sexo masculino (61,87%) e com média de idade de  $44,62 \pm 12,81$  anos. A maioria dos indivíduos fazia uso de TARV (94,24%) e apresentava carga viral indetectável (72,66%). Cerca de 29,5% tinham contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> inferior a 350 células/ $\mu$ L. As médias das contagens de CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup> foram, respectivamente, 525,8; 884,45; e 2061,71 células/ $\mu$ L. Tais dados estão detalhados na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Perfil dos pacientes vivendo com HIV (n=139)

Características	Pacientes (%)
Sexo masculino	86 (61,87)
Sexo feminino	53 (38,13)
Idade (média $\pm$ DP)	$44,62 \pm 12,81$
Terapia antirretroviral	131 (94,24)
CD4 < 350 cel./ $\mu$ L	41 (29,50)
HIV-RNA < 50 cópias/mL	101 (72,66)
HIV-RNA > 50 cópias/mL	27 (19,42)
CD4 (cel./ $\mu$ L)/média	525,8 (22 – 1630)
CD8 (cel./ $\mu$ L)/média	884,45 (170 – 1910)
CD45 (cel./ $\mu$ L)/média	2061,71 (481 – 6451)

No que se refere ao histórico de infecção por SARS-CoV-2, 76,26% das PVHIV testaram positivo, enquanto 23,74% testaram negativo. No grupo positivo, observou-se uma maior proporção de carga viral suprimida (75,47%) e média de CD4<sup>+</sup> superior à do grupo negativo (553,92 vs. 426,09 células/ $\mu$ L), ainda que a frequência de CD4<sup>+</sup> < 350 células/ $\mu$ L tenha sido ligeiramente menor (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Perfil dos pacientes vivendo com HIV mediante testagem para COVID-19

SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Total
Negativo (33 – 24%)	Positivo (106 – 76%)	

Sexo masculino	21 (63,64%)	65 (61,32%)	86
Sexo feminino	12 (36,36%)	41 (38,68%)	53
Terapia antirretroviral	32 (96,97%)	99 (93,40%)	131
CD4 < 350 cel./μL	12 (36,36%)	29 (27,36%)	41
HIV-RNA < 50 cópias/mL	20 (60,61%)	80 (75,47%)	100
HIV-RNA > 50 cópias/mL	8 (24,24%)	20 (18,87%)	28
CD4 (cel./μL)/média	426,09 (63 – 968)	553,92 (22 – 1630)	
Características	870,64 (510 – 1622)	888,35 (170 – 1910)	
CD45 (cel./μL)/média	1868,38 (966 – 3088)	2113,76 (481 – 6451)	

Quanto aos esquemas terapêuticos utilizados, observou-se grande heterogeneidade. Dentre os regimes, o mais comum foi TDF + 3TC + DTG, presente em 41% dos casos. Outros esquemas relativamente prevalentes incluíram: ATV + TDF + 3TC + RTV (12,23%); TDF + 3TC + EFZ (7,19%); TDF + 3TC + RTV + DRV (5,76%); AZT + 3TC + EFZ (4,32%); AZT + 3TC + NVP (3,6%); e AZT + 3TC + RTV + DRV (3,6%). Apenas um voluntário não fazia uso de nenhum tratamento no momento da coleta, e para sete indivíduos não foi possível obter informações sobre o esquema em curso. A descrição completa das combinações terapêuticas encontra-se na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Combinação de fármacos para terapia antirretroviral (n = 139)

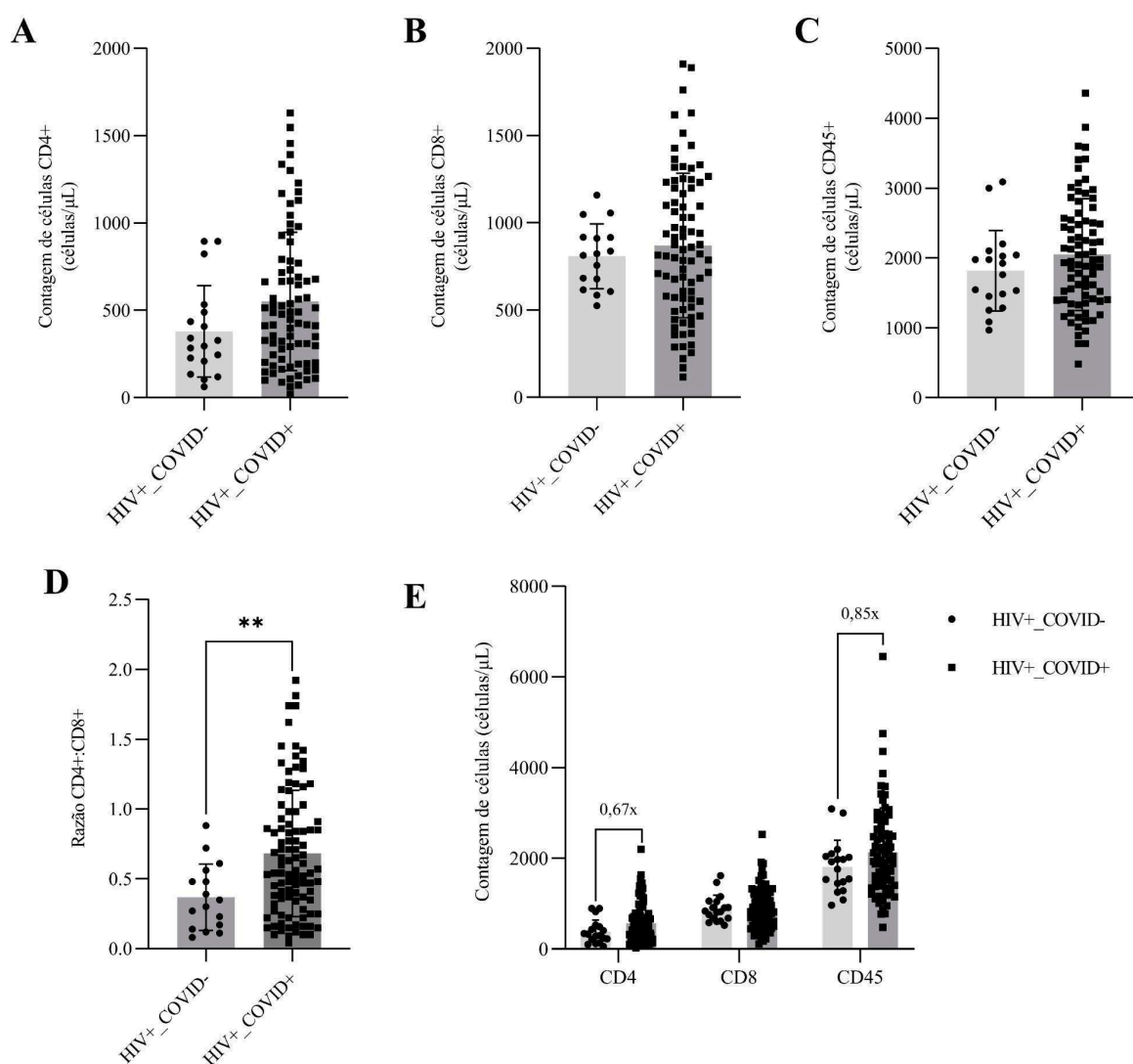
Esquemas	Pacientes (%)
3TC + ABC + ATV + RTV	1 (0,72)
3TC + ABC + DTG	3 (2,16)
3TC + DTG	1 (0,72)
3TC + EFZ + TDF	1 (0,72)
3TC + RTV + DRV + DTG	1 (0,72)
ATV + RTV + AZT + 3TC	1 (0,72)
ATV + TDF + 3TC + RTV	17 (12,23)
AZT + 3TC + ATV + RTV	1 (0,72)
AZT + 3TC + DTG	1 (0,72)
AZT + 3TC + EFZ	6 (4,32)
AZT + 3TC + NVP	5 (3,6)
AZT + 3TC + NVP + ATV + RTV	1 (0,72)

AZT + 3TC + RTV + DRV	5 (3,6)
AZT + 3TC + RTV + DRV + DTG	1 (0,72)
NVP + TDF + 3TC	1 (0,72)
RAL + TDF + 3TC	3 (2,16)
RTV + DRV + DTG	3 (2,16)
RTV + DTG + DRV	1 (0,72)
TDF + 3TC + DTG	57 (41)
TDF + 3TC + EFZ	10 (7,19)
TDF + 3TC + RTV + DRV	8 (5,76)
TDF + 3TC + RTV + DRV + DTG	1 (0,72)
TDF + 3TC + RTV + DRV + EFZ	1 (0,72)
TDF + RTV + DRV + DTG	1 (0,72)
SEM INFORMAÇÃO	7 (5,04)
SEM TRATAMENTO	1 (0,72)

ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; TDF: Tenofovir; AZT: Zidovudina; EFZ: Efavirenz; NVP: Nevirapina; ATV: Atazanavir; DRV: Darunavir; RTV: Ritonavir; DTG: Dolutegravir; RAL: Raltegravir.

#### **4.2 ANÁLISE DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS: CONTAGENS DE LINFÓCITOS CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>.**

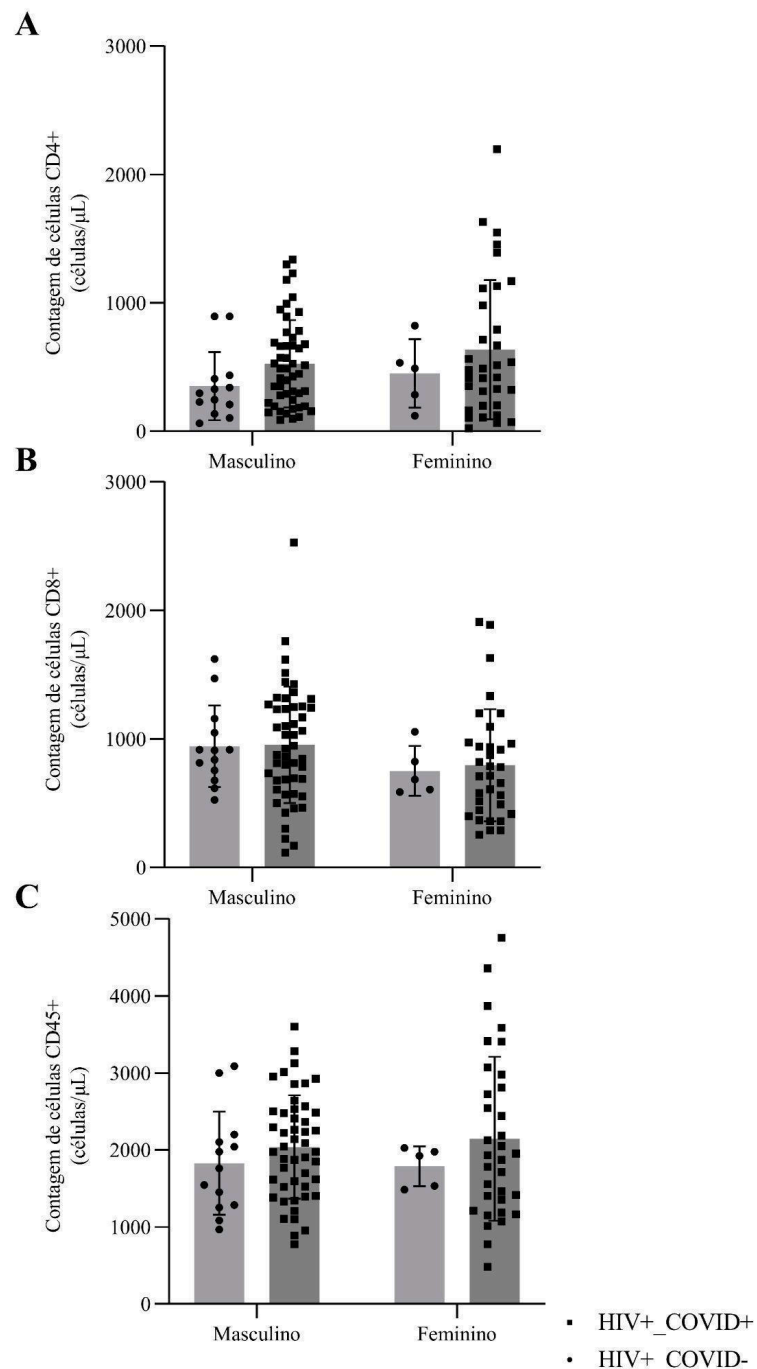
As contagens de linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup> foram inicialmente comparadas entre indivíduos HIV<sup>+</sup> COVID<sup>-</sup> e HIV<sup>+</sup> COVID<sup>+</sup> utilizando o teste de Mann-Whitney (figuras 1A, 1B e 1C). Embora os indivíduos coinfectados com SARS-CoV-2 tenham apresentado valores mais elevados de linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup>, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas. No entanto, ao avaliar a razão CD4/CD8 (figura 1D), observou-se diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,0069$ ), com valores mais altos entre os indivíduos HIV<sup>+</sup>\_COVID<sup>+</sup>, sugerindo possível efeito imunológico da coinfeção. Em seguida, foi conduzida uma análise de variância de duas vias (*Two-way* ANOVA) para investigar o efeito da COVID-19 nas contagens dos linfócitos (figura 1E). Diferenças estatisticamente significativas não foram identificadas, contudo, observou-se aumento proporcional de 0,67x e 0,85x nas contagens de CD4<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup>, respectivamente, entre os indivíduos HIV<sup>+</sup>\_COVID<sup>+</sup>.



**Figura 1. Avaliação imunofenotípica de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> e razão CD4/CD8 em indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o diagnóstico para COVID-19.** As contagens absolutas de linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> e a razão CD4/CD8 foram obtidas a partir dos registros clínicos dos indivíduos em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. O diagnóstico para COVID-19 foi realizado por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) com detecção sorológica de anticorpos anti-RBD. As contagens de linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup> dos indivíduos foram agrupadas conforme o diagnóstico para COVID-19, em negativos (HIV+ \_ COVID-) e positivos (HIV+ \_ COVID+), e a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). As comparações entre os grupos para as variáveis CD4<sup>+</sup> (A), CD8<sup>+</sup> (B), CD45<sup>+</sup> (C) e a razão CD4/CD8 (D) foram realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney, considerando significância estatística  $**p < 0,01$ . (E) Análise de variância de duas vias (Two-way ANOVA) para avaliar a interação entre as contagens de CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup> e o diagnóstico para COVID-19, seguida pelo pós-teste de Tukey. Os dados são expressos como média  $\pm$  o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

Além disso, uma nova análise de variância de duas vias (Two-way ANOVA) foi aplicada a fim de investigar os efeitos do sexo e da sorologia para COVID-19, bem como de

sua interação, sobre as contagens de linfócitos  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  e  $CD45^+$  (figuras 2A, 2B e 2C). Apesar de reforçar sutil aumento entre PVHIV diagnosticadas com COVID-19, independente do sexo, a análise dos números não apontou diferenças significativas entre os grupos. Esse resultados sugerem que, nesta coorte de pacientes, nem a infecção por SARS-CoV-2 nem o sexo exerceram influência isolada ou combinada sobre a contagem de linfócitos.



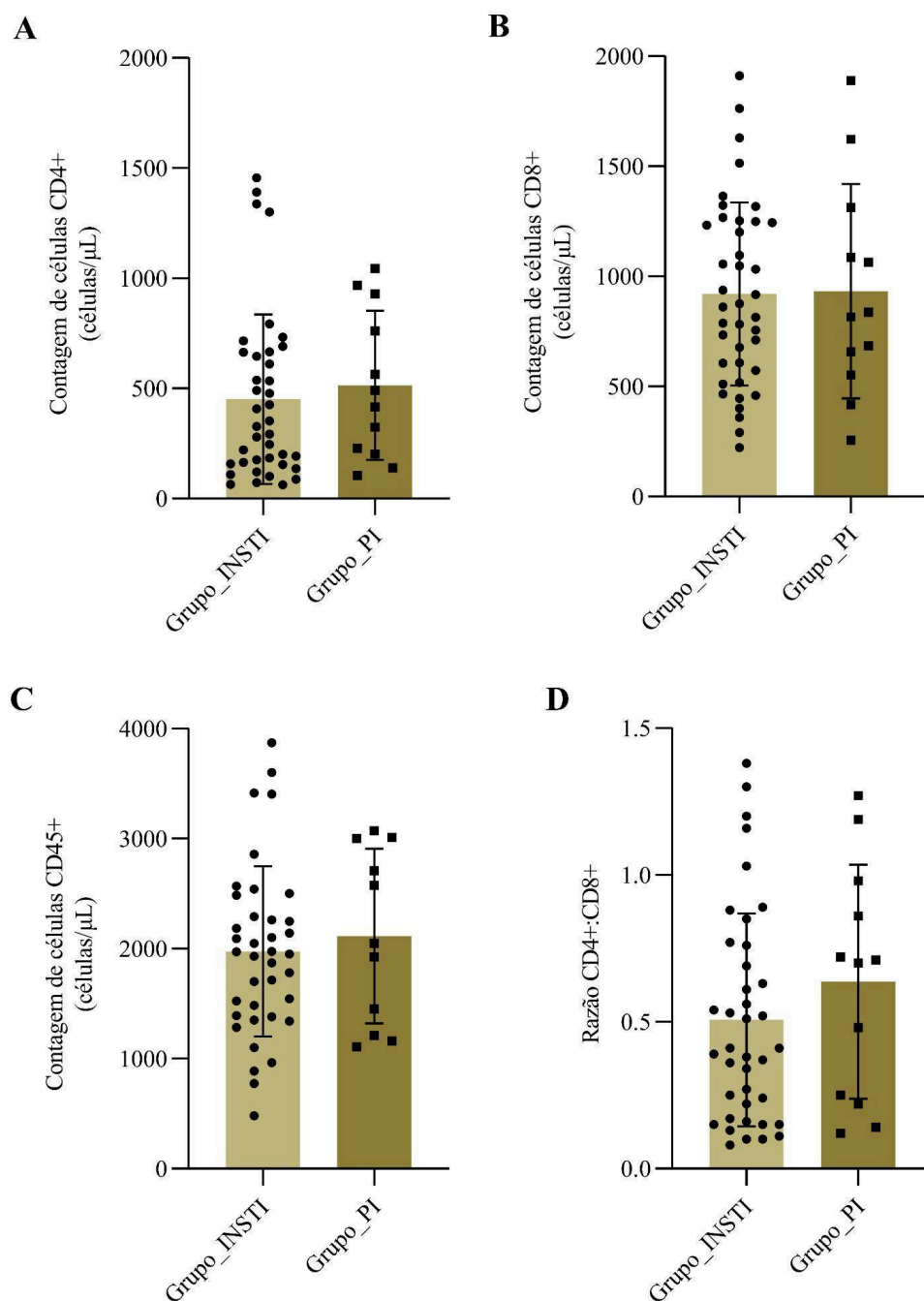
**Figura 2. Avaliação imunofenotípica de linfócitos T  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  e  $CD45^+$  em indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o sexo e o diagnóstico para COVID-19.** As contagens absolutas de linfócitos  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  e  $CD45^+$ , assim como o sexo, foram obtidos a partir dos registros clínicos dos indivíduos



em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde recebem TARV. O diagnóstico para COVID-19 foi realizado por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), com detecção sorológica de anticorpos anti-RBD. As contagens de CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup>, agrupadas segundo o sexo e a sorologia para COVID-19 (positiva ou negativa), tiveram a normalidade verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). A interação entre o sexo biológico e a sorologia sobre as contagens de CD4<sup>+</sup> (A), CD8<sup>+</sup> (B) e CD45<sup>+</sup> (C) foi avaliada por análise de variância de duas vias (Two-way ANOVA), seguida pelo pós-teste de Tukey. Os dados são expressos como média  $\pm$  o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

Com o objetivo de investigar a possível influência dos principais esquemas de terapia antirretroviral (TARV) utilizados na coorte sobre o perfil imunológico dos participantes, foram comparadas as contagens de linfócitos entre dois grupos: indivíduos em uso do esquema TDF + 3TC + DTG, baseado no inibidor de integrase dolutegravir (DTG), denominado grupo INSTI; e aqueles em uso do esquema ATV + TDF + 3TC + RTV, baseado nos inibidores de protease atazanavir (ATV) e ritonavir (RTV), denominado grupo PI (Figura 3).

As análises demonstraram que as contagens absolutas de células CD4<sup>+</sup> (Figura 3A), CD8<sup>+</sup> (Figura 3B) e CD45<sup>+</sup> (Figura 3C), bem como a razão CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> (Figura 3D), não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos terapêuticos, conforme avaliado pelo teste de Mann-Whitney. Entretanto, observou-se uma discreta tendência de elevação nas medianas de células CD4<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> e na razão CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> no grupo PI em comparação ao grupo INSTI, embora sem suporte estatístico. Esse padrão pode sugerir uma possível modulação imunológica sutil associada ao uso de inibidores de protease.



**Figura 3. Contagem absoluta de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> e razão CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> em indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o esquema terapêutico.** As contagens absolutas de linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup>, assim como os diferentes esquemas de TARV utilizados, foram obtidos a partir dos registros clínicos dos indivíduos em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde recebem os esquemas. As contagens de CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup>, agrupadas segundo o esquema de TARV utilizado, tiveram a normalidade verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). As contagens absolutas de linfócitos CD4<sup>+</sup> (A), CD8<sup>+</sup> (B), CD45<sup>+</sup> (C) e a razão CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (D) foram comparadas entre os esquemas majoritários – inibidores de integrase (INSTI) e inibidores de protease (PI) por meio do teste de Mann-Whitney. Os dados são expressos como média  $\pm$  o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

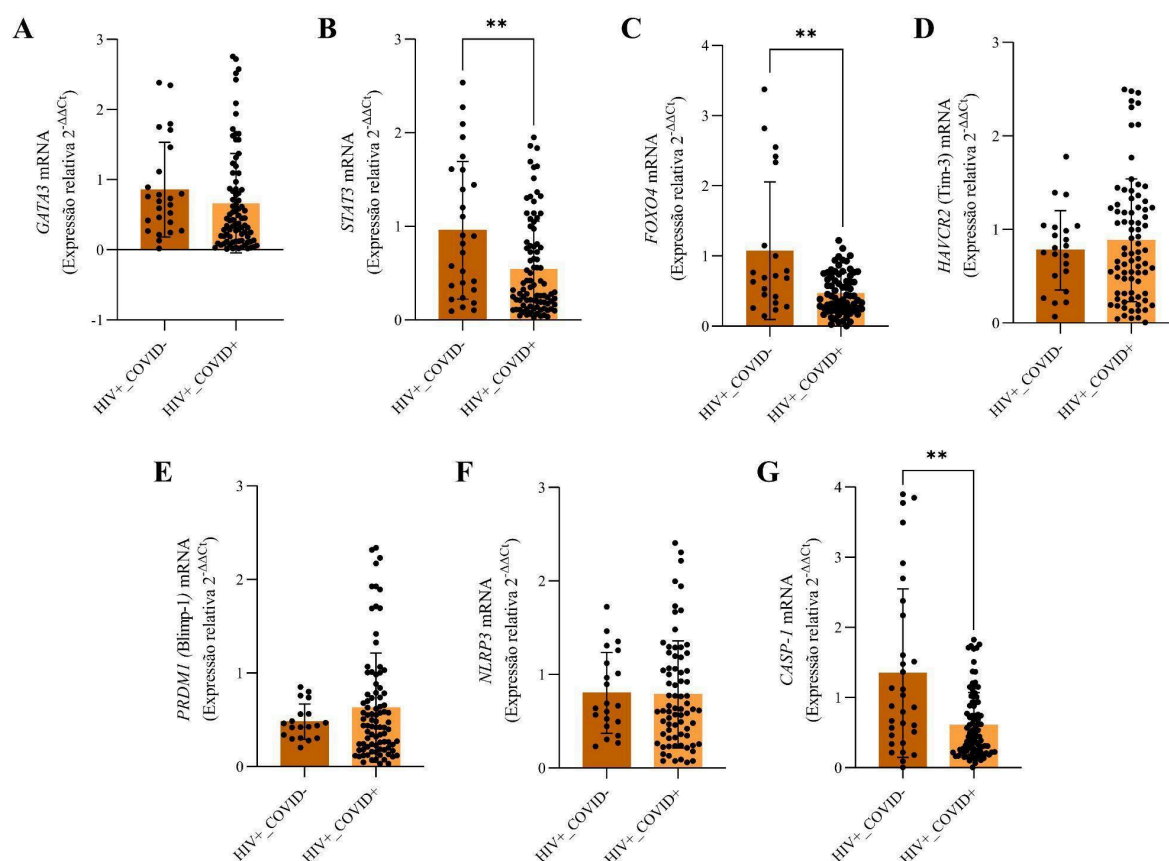
### 4.3 ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA RELATIVA

#### 4.3.1 Histórico de COVID-19

Nesta análise comparativa entre PVHIV sem (HIV+\_COVID-) e com (HIV+\_COVID+) sorologia detectada para SARS-CoV-2, foram avaliadas as diferenças na expressão relativa de genes associados à polarização de linfócitos CD4+, ativação inflamatória e exaustão celular (figura 4).

A expressão dos genes *STAT3* (Th17 – Figura 4B,  $p = 0,0055$ ), *FOXO4* (Th22 – Figura 4C,  $p = 0,0069$ ) e *CASP-1* (inflamassoma – Figura 4G,  $p = 0,0017$ ) com redução observada nos indivíduos com histórico de COVID-19. Apesar de a expressão do gene *NLRP3* (figura F), também relacionado ao inflamassoma, não ter atingido significância estatística, observou-se uma tendência de redução nos indivíduos HIV+\_COVID+, com mediana de 0,794, em contraste com 0,858 no grupo HIV+\_COVID-, seguindo o padrão dos demais genes modulados negativamente.

Em contrapartida, os genes *GATA3* (Th2) e *HAVCR2* (Tim-3) e *PRDM1* (Blimp-1), associados à exaustão celular, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (figuras A, D e E, respectivamente). As expressões relativas sugerem que o histórico de infecção por COVID-19 não resultou em modulação detectável desses marcadores no contexto analisado.

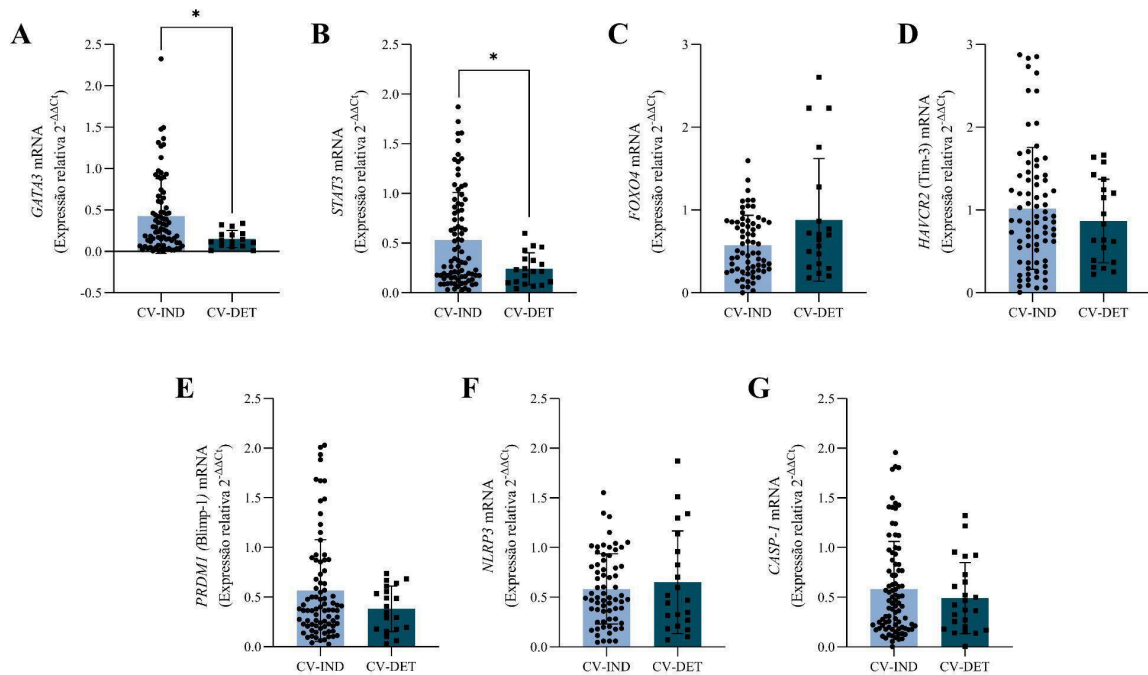


**Figura 4.** Expressão relativa de mRNA de marcadores de polarização Th2/Th17/Th22, exaustão celular e componentes do inflamassoma em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o diagnóstico para COVID-19. As informações clínicas, incluindo o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, foram obtidas dos prontuários médicos dos participantes, em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. A presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por meio de ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), com detecção de anticorpos anti-RBD no soro dos participantes. Foram avaliadas as expressões relativas dos genes *GATA3* (A), *STAT3* (B), *FOXO4* (C), *HAVCR2* (Tim-3) (D), *PRDM1* (Blimp-1) (E), *NLRP3* (F) e *CASP-1* (G), utilizando o método  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , com normalização contra os genes de referência  $\beta$ -actina (*ACTB*) e  $\beta$ -2-microglobulina (*B2M*). Para o cálculo do  $\Delta\Delta Ct$ , foram utilizados como grupo de referência os indivíduos com diagnóstico negativo para COVID-19 (HIV+ \_COVID-). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). As comparações entre os grupos foram realizadas por teste de Mann-Whitney (\* $p > 0,05$ ; \*\* $p > 0,01$ ). Os dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

#### 4.3.2 Carga viral

A análise da expressão relativa também foi realizada em PVHIV com carga viral indetectável (CV-IND) ou detectável (CV-DET). Utilizando o teste de Mann-Whitney, observou-se que a expressão dos genes *GATA3* (figura 5A,  $p = 0,0162$ ) e *STAT3* (figura 5B,  $p = 0,0377$ ), marcadores associados às polarizações Th2 e Th17, respectivamente, foi

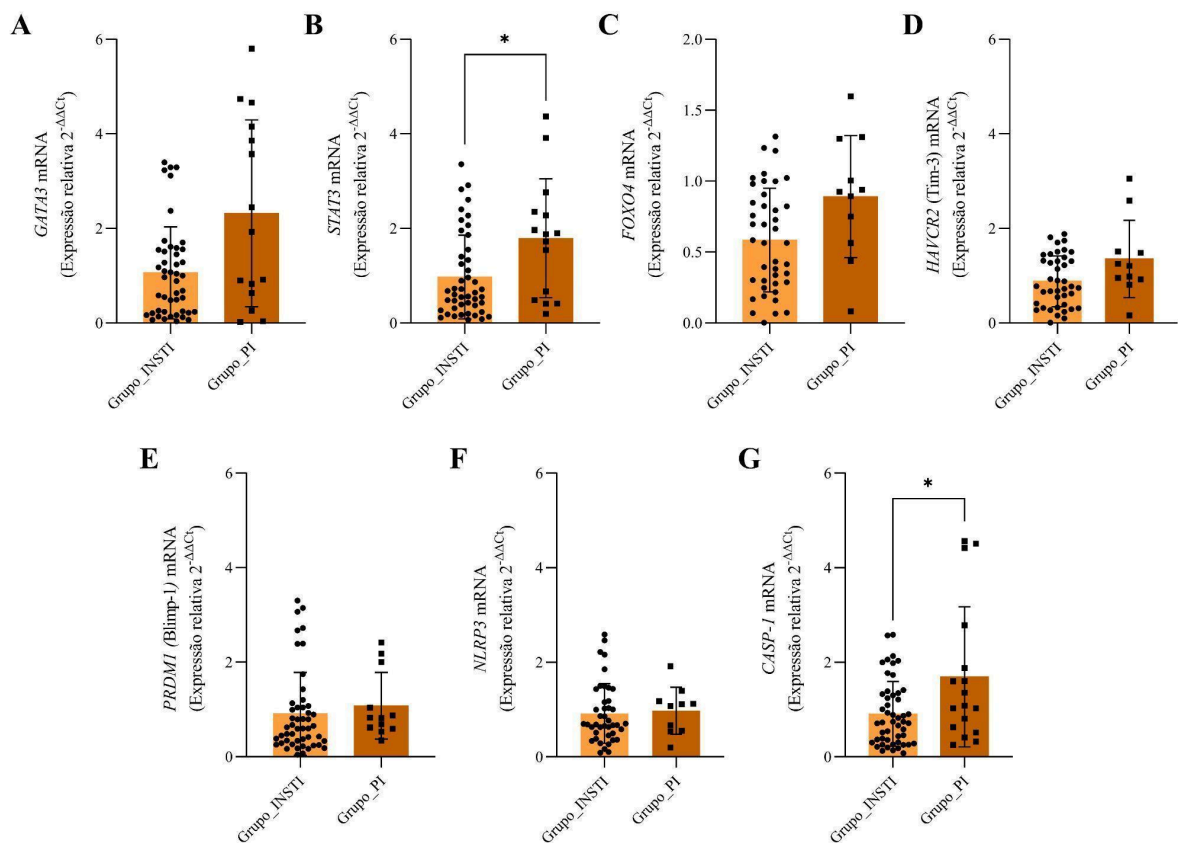
significativamente maior no grupo CV-DET em comparação ao grupo CV-IND. Esses achados sugerem que a presença de carga viral detectável em PVHIV está associada ao aumento da expressão de genes relacionados à ativação dos perfis Th2 e Th17, indicando uma possível diferenciação imunológica nesses indivíduos. Para os demais genes analisados – *FOXO4* (figura 5C), *HAVCR2* (Figura 5D), *PRDM1* (figura 5E), *NLRP3* (figura 5F) e *CASP-1* (figura 5G) – não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.



**Figura 5. Expressão relativa de mRNA de marcadores de polarização Th2/Th17/Th22, exaustão celular e componentes do inflamassoma em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo a carga viral plasmática (CV).** A carga viral plasmática foi utilizada como base para estratificação em dois grupos independentemente do diagnóstico para COVID-19: carga viral indetectável (CV-IND) e carga viral detectável (CV-DET), conforme registros clínicos obtidos dos prontuários médicos dos participantes, em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. Foram avaliadas as expressões relativas dos genes *GATA3* (A), *STAT3* (B), *FOXO4* (C), *HAVCR2* (Tim-3) (D), *PRDM1* (Blimp-1) (E), *NLRP3* (F) e *CASP-1* (G), utilizando o método 2<sup>-ΔΔCt</sup>, com normalização contra os genes de referência β-actina (*ACTB*) e β-2-microglobulina (*B2M*). Para o cálculo do ΔΔCt, indivíduos com carga viral indetectável e sorologia negativa para COVID-19 foram utilizados como grupo de referência. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). \*\* $p < 0,01$  pelo teste de Mann-Whitney. Os dados são expressos como média ± o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

#### 4.3.3 Terapia antirretroviral

Ao comparar a expressão dos genes entre os principais esquemas de TARV, observou-se que *STAT3* (figura 6A,  $p = 0,0265$ ) e *CASP-1* (figura 6G,  $p = 0,0453$ ) apresentaram expressão significativamente maior nos indivíduos em uso de inibidores de protease (PI) em comparação aos demais esquemas. Para os demais genes analisados – *GATA3* (figura 6B), *FOXO4* (figura 6C), *HAVCR2* (figura 6D), *PRDM1* (figura 6E) e *NLRP3* (figura 6F) – não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, identificou-se uma tendência de maior expressão relativa desses genes nos indivíduos em tratamento com esquemas sem inibidores de integrase, sugerindo uma possível associação entre esse tipo de terapia e níveis mais elevados de ativação inflamatória e polarização celular (figura 6).



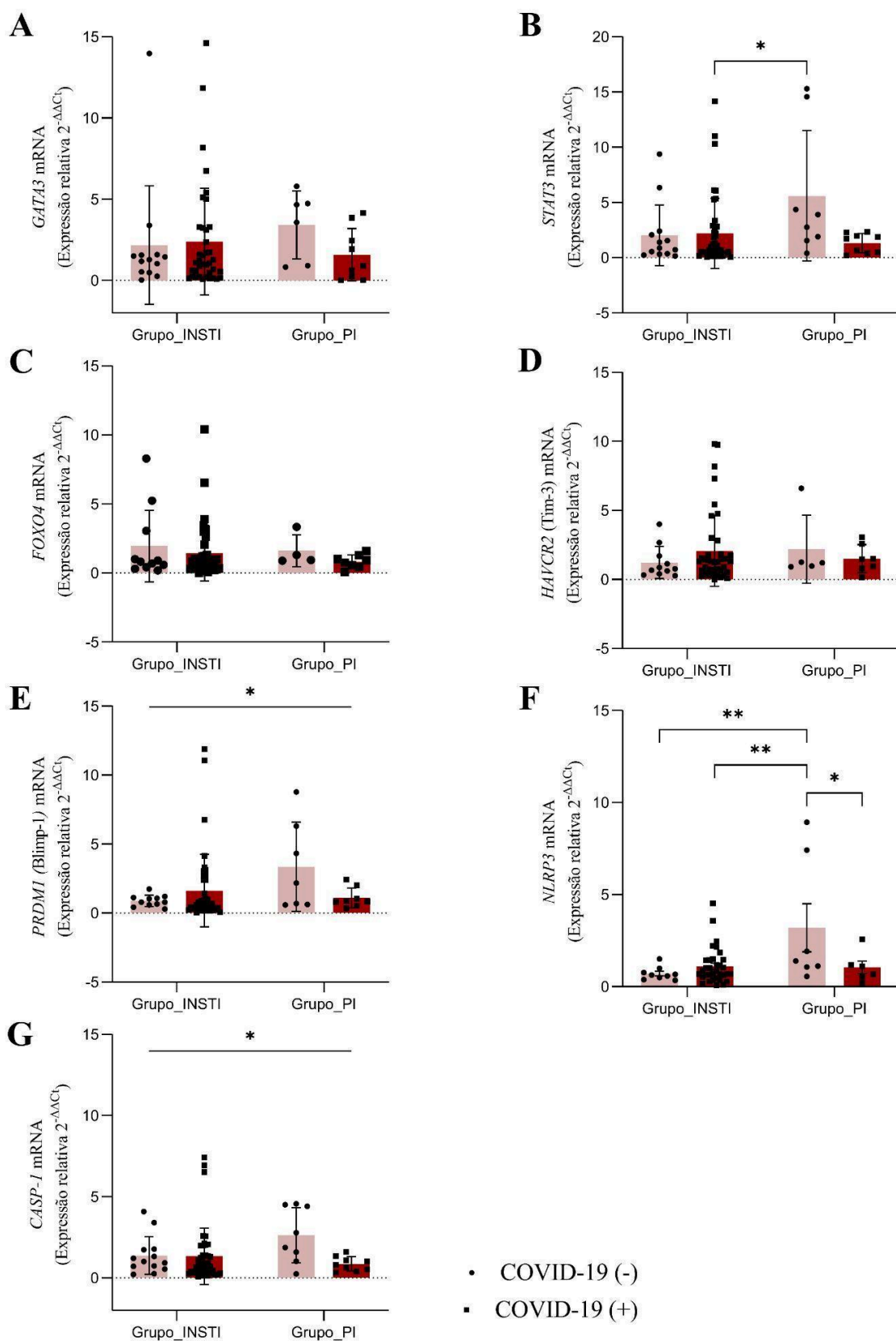
**Figura 6.** Expressão relativa de mRNA de marcadores de polarização Th2/Th17/Th22, de exaustão celular e componentes do inflamassoma em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o esquema terapêutico. Os diferentes esquemas de TARV foram obtidos a partir de prontuários médicos dos indivíduos em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. Os indivíduos foram estratificados em dois grupos de acordo com o esquema terapêutico utilizado independentemente de seu diagnóstico para COVID-19: pacientes em uso de inibidores de integrase (INSTI) ou em uso de inibidores de protease (PI). Foram avaliadas as expressões relativas dos genes *GATA3* (A), *STAT3* (B), *FOXO4* (C), *HAVCR2* (Tim-3) (D), *PRDM1* (Blimp-1) (E), *NLRP3* (F) e *CASP-1* (G), utilizando o método  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ , com normalização

contra os genes de referência  $\beta$ -actina (*ACTB*) e  $\beta$ -2-microglobulina (*B2M*). Para o cálculo do  $\Delta\Delta C_t$ , os indivíduos em uso de inibidores de integrase (INSTI) com sorologia negativa para COVID-19 foram utilizados como grupo de referência. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). \* $p < 0,05$  pelo teste de Mann-Whitney. Os dados são expressos como média  $\pm$  o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

#### 4.3.4 Análises mistas: COVID-19, terapia antirretroviral, carga viral e sexo

A partir da análise da expressão gênica segundo a TARV e o histórico de infecção por SARS-CoV-2 é possível notar a modulação de alguns dos genes (figura 7). A análise de variância de duas vias (Two-way ANOVA) mostra que a expressão do gene *STAT3* (figura 7B) foi significativamente influenciada pela interação entre o tipo de TARV e o diagnóstico para COVID-19 ( $p < 0,0253$ ), bem como do diagnóstico para COVID-19 individualmente ( $p = 0,0381$ ), com diferença estatística entre os grupos Grupo\_INSTI:COVID-19 (+) e Grupo\_PI:COVID-19 (-) ( $p = 0,0497$ ). Além disso, a expressão do gene *PRDMI* (Blimp-1 – figura 7E) foi influenciada pela interação entre o tipo de TARV e o diagnóstico para COVID-19 ( $p < 0,0420$ ), embora nenhuma das comparações múltiplas entre os subgrupos tenha alcançado significância estatística individual.

Já no que se refere ao gene *NLRP3* (figura 7F), a expressão foi modulada tanto pela interação entre TARV e COVID-19 ( $p = 0,0104$ ) quanto pelo tipo de TARV isoladamente ( $p = 0,0147$ ). As comparações múltiplas evidenciaram diferenças significativas entre os grupos Grupo\_INSTI:COVID-19 (-) vs. Grupo\_PI:COVID-19 (-) ( $p = 0,0060$ ), Grupo\_INSTI:COVID-19 (+) vs. Grupo\_PI:COVID-19 (-) ( $p = 0,0049$ ), e Grupo\_PI:COVID-19 (-) vs. Grupo\_PI:COVID-19 (+) ( $p < 0,0441$ ). Adicionalmente, o gene *CASP-1* (figura 7G) apresentou modulação significativa sob influência do tipo de TARV ( $p < 0,0458$ ), independentemente da condição de COVID-19. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os demais genes analisados – *GATA3* (figura 7A), *FOXO4* (figura 7C) e *HAVCR2* (figura 7D) – embora variações individuais sutis na expressão gênica possam ser notadas.

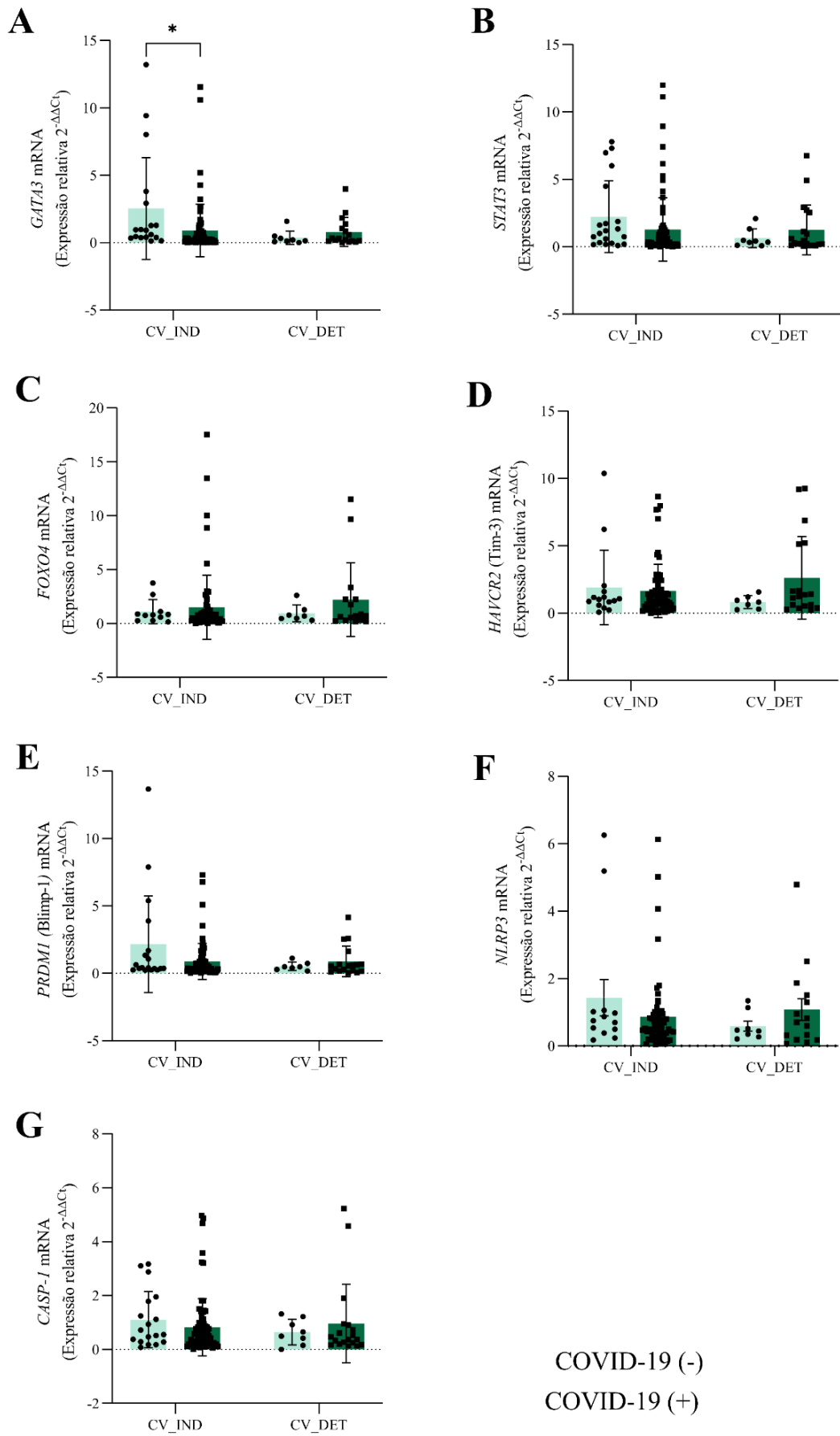


**Figura 7.** Expressão relativa de mRNA de marcadores imunológicos em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o esquema terapêutico (inibidores de integrase - INSTI ou inibidores de protease - PI) e diagnóstico para COVID-19.



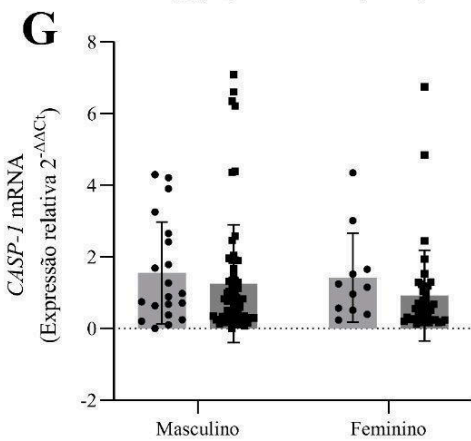
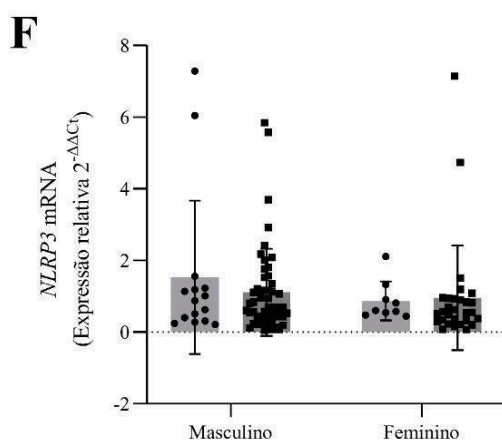
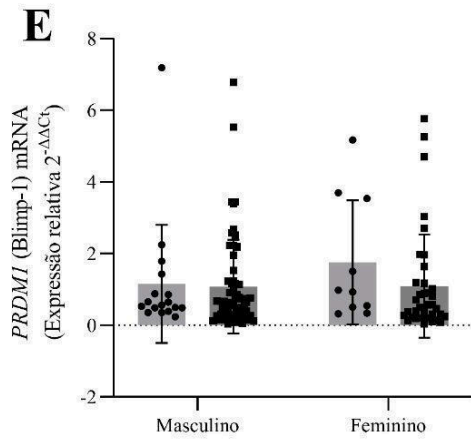
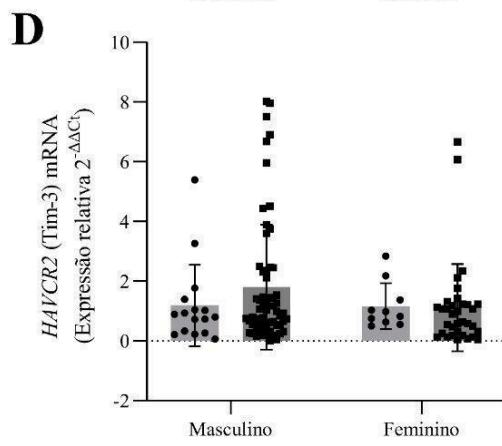
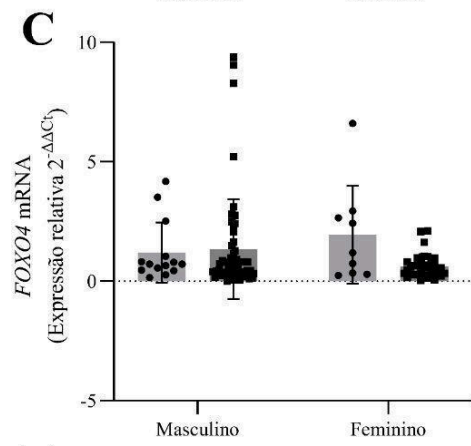
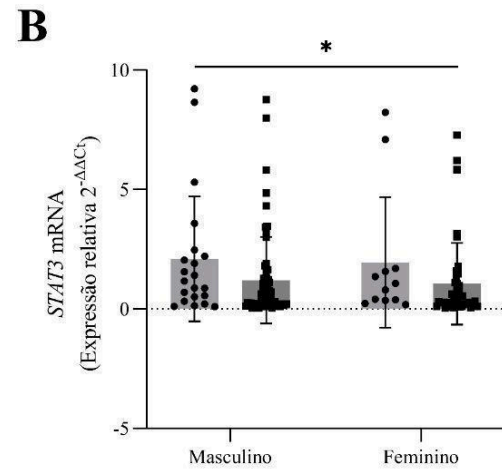
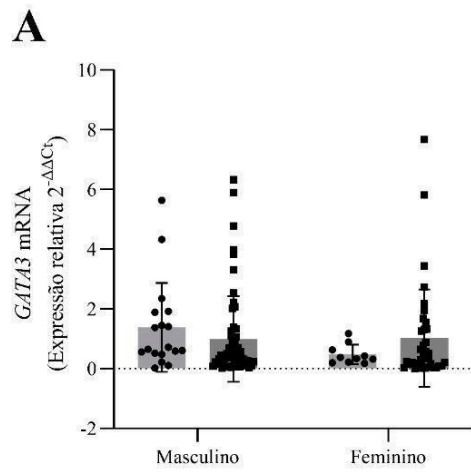
O esquema de TARV em uso foi identificado a partir dos registros clínicos obtidos dos prontuários médicos dos participantes, acompanhados regularmente no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. A presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 foi determinada por meio de ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), com detecção de anticorpos anti-RBD no soro de cada indivíduo. Foram avaliadas as expressões relativas dos genes *GATA3* (A), *STAT3* (B), *FOXO4* (C), *HAVCR2* (Tim-3) (D), *PRDMI* (Blimp-1) (E), *NLRP3* (F) e *CASP-1* (G), utilizando o método  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , com normalização contra os genes de referência  $\beta$ -actina (*ACTB*) e  $\beta$ -2-microglobulina (*B2M*). Para o cálculo do  $\Delta\Delta Ct$ , foram utilizados como grupo de referência os indivíduos em uso de TARV baseada em INSTI e sorologia negativa para COVID-19. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias (Two-way ANOVA), seguida do pós-teste de comparações múltiplas de Tukey ( $*p > 0,05$ ;  $**p > 0,01$ ). Os dados são expressos como média  $\pm$  o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

Quando os participantes foram estratificados de acordo com a carga viral e diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (figura 8), observou-se que apenas a expressão do gene *GATA3* apresentou diferença estatística significativa (figura 8A). A análise de variância de duas vias (Two-way ANOVA) indicou que essa diferença foi influenciada pela carga viral ( $p = 0,0401$ ), independentemente do histórico de COVID-19. A comparação múltipla entre os grupos evidenciou aumento significativo da expressão de *GATA3* no grupo CV\_IND:COVID-19 (+) em relação ao grupo CV\_IND:COVID-19 (-) ( $p < 0,0278$ ), sugerindo possível modulação da via Th2 associada à infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos com carga viral suprimida. Nenhum dos demais genes analisados – *STAT3* (figura 8B), *FOXO4* (figura 8C), *HAVCR2* (figura 8D), *PRDMI* (figura 8E), *NLRP3* (figura 8F) e *CASP-1* (figura 8G) – apresentou variações significativas sob a influência combinada da carga viral e da infecção por COVID-19.



**Figura 8. Expressão relativa de mRNA de marcadores imunológicos em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo a carga viral plasmática (CV) e diagnóstico para COVID-19.** A carga viral plasmática foi utilizada como base para estratificação em dois grupos: carga viral indetectável (CV-IND) e carga viral detectável (CV-DET), conforme registros clínicos obtidos dos prontuários médicos dos participantes, em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. A presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 foi determinada por meio de ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), com detecção de anticorpos anti-RBD no soro de cada indivíduo. Foram avaliadas as expressões relativas dos genes *GATA3* (A), *STAT3* (B), *FOXO4* (C), *HAVCR2* (Tim-3) (D), *PRDMI* (Blimp-1) (E), *NLRP3* (F) e *CASP-1* (G), utilizando o método  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , com normalização contra os genes de referência  $\beta$ -actina (*ACTB*) e  $\beta$ -2-microglobulina (*B2M*). Para o cálculo do  $\Delta\Delta Ct$ , os indivíduos com carga viral indetectável e sorologia negativa para COVID-19 foram utilizados como grupo de referência. Os dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP). A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias (Two-way ANOVA), seguida do pós-teste de comparações múltiplas de Tukey (\* $p > 0,05$ ). *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

Quando agrupados com base no sexo (masculino e feminino) e no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, observou-se que a expressão do gene *STAT3* (figura 9B) foi a única a apresentar diferença estatisticamente significativa na análise de variância de duas vias (Two-way ANOVA), sendo essa diferença atribuída exclusivamente ao diagnóstico para COVID-19 ( $p = 0,0345$ ). No entanto, apesar da significância observada para o fator isolado, nenhuma das comparações múltiplas entre os subgrupos analisados atingiu significância estatística. Esse resultado sugere que a infecção por SARS-CoV-2 pode modular a expressão de *STAT3*, independentemente do sexo, ainda que os efeitos específicos entre grupos não tenham se mostrado consistentes. Para os demais genes avaliados, – *GATA3* (figura 9A), *FOXO4* (figura 9C), *HAVCR2* (figura 9D), *PRDMI* (figura 9E), *NLRP3* (figura 9F) e *CASP-1* (figura 9G) – não foram observadas diferenças estatisticamente significativas associadas ao sexo, ao diagnóstico para COVID-19 ou à interação entre ambos.



**Figura 9. Expressão relativa de mRNA de marcadores imunológicos em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de indivíduos vivendo com HIV-1 sob TARV, categorizados segundo o sexo (masculino e feminino) e diagnóstico para COVID-19.** As informações sobre o sexo biológico e demais dados clínicos dos participantes foram obtidos a partir dos prontuários médicos, em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), onde também recebem TARV. A presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 foi determinada por meio de ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), com detecção sorológica de anticorpos anti-RBD. Foram avaliadas as expressões relativas dos genes *GATA3* (A), *STAT3* (B), *FOXO4* (C), *HAVCR2* (Tim-3) (D), *PRDM1* (Blimp-1) (E), *NLRP3* (F) e *CASP-1* (G), utilizando o método  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , com normalização contra os genes de referência  $\beta$ -actina (*ACTB*) e  $\beta$ -2-microglobulina (*B2M*). Para o cálculo do  $\Delta\Delta Ct$ , foram utilizados como grupo de referência os indivíduos do sexo masculino com sorologia negativa para COVID-19. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p > 0,01$ ). A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias (Two-way ANOVA), seguida do pós-teste de comparações múltiplas de Tukey ( $*p > 0,05$ ). Os dados são expressos como média  $\pm$  o desvio padrão que está representado pelas barras verticais. *Outliers* foram identificados e removidos com base no teste de Rout ( $Q = 1\%$ ). Cada ponto no gráfico representa um indivíduo.

## 5 DISCUSSÃO

A pandemia de COVID-19 impôs desafios às populações imunocomprometidas incluindo PVHIV, cuja interação imunológica com o SARS-CoV-2 não foi completamente esclarecida (Goldman et al., 2021; Vazquez-Alejo et al., 2025). A resposta imune eficaz contra o novo coronavírus depende da ativação precoce e coordenada de células T CD8<sup>+</sup> citotóxicas e de linfócitos T CD4<sup>+</sup> com perfil Th1, além de uma resposta inata eficiente e da produção adequada de anticorpos neutralizantes (Almendo-Vázquez; Laguna-Goya; Paz-Artal, 2023). Em PVHIV, a infecção crônica pelo HIV e o uso prolongado da TARV provocam alterações quantitativas e qualitativas nas células T CD4<sup>+</sup> (Naidoo et al., 2023). Sendo assim, ressalta-se a importância de compreender como esses indivíduos respondem a infecções secundárias, como a COVID-19, mesmo em contextos de controle viral sustentado (Höft; Burgers; Riou, 2023).

Neste estudo, avaliamos variáveis clínicas, imunológicas e moleculares de uma coorte de PVHIV sob acompanhamento regular, com o objetivo de entender como a infecção por SARS-CoV-2 impacta a polarização linfocitária e a expressão gênica de vias associadas à diferenciação de células T, ativação do inflamassoma e marcadores de exaustão celular.

Os participantes apresentaram características demográficas compatíveis com aquelas descritas em outras coortes brasileiras e internacionais, como predominância do sexo masculino, média etária de 44 anos, alta taxa de supressão viral (73%) e adesão sustentada à TARV (Torres et al., 2013; Grangeiro et al., 2014; McComsey et al., 2021; Angel et al., 2023).

A elevada taxa de soropositividade para SARS-CoV-2 (76%) evidencia a ampla disseminação do vírus no período analisado e reforça a necessidade de compreender os desdobramentos imunológicos da coinfeção em indivíduos com imunocomprometimento crônico, ainda que em tratamento eficaz (Castro et al., 2021; Kerr et al., 2021).

Quanto às contagens de linfócitos, embora sem significância estatística, observou-se tendência de aumento nos níveis absolutos de células CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup> nos indivíduos coinfectados. Em contrapartida, a razão CD4/CD8 apresentou elevação significativa nesse grupo, o que pode refletir um realinhamento funcional do sistema imune frente à coinfeção, ao invés de uma expansão indiscriminada das subpopulações linfocitárias (Alrubayyi et al., 2021). Em PVHIV, essa razão frequentemente encontra-se invertida, mesmo sob TARV, devido à expansão persistente de células CD8<sup>+</sup> ativadas (Han et al., 2018; Ron et al., 2023). A literatura aponta que a normalização da razão CD4/CD8 está associada à diminuição da

inflamação residual, à recuperação imune mais eficiente e à redução do risco de comorbidades não definidoras de AIDS (Alrubayyi et al., 2021; Inestroza et al., 2022). Portanto, o aumento dessa razão entre coinfectados, mesmo sem elevação absoluta de células CD4+, pode indicar uma resposta imune coordenada frente à coinfecção por SARS-CoV-2, revelando capacidade adaptativa da resposta imune mantida em PVHIV com boa adesão terapêutica.

Em relação ao sexo, embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas nas contagens linfocitárias, houve uma tendência de maiores níveis de células CD4+ em mulheres, o que se alinha a evidências anteriores que apontam melhor recuperação imune em PVHIV do sexo feminino sob TARV (Maman et al., 2012; Maskew et al., 2013; Altfeld, 2023). Essa tendência, ainda que não conclusiva, reforça a importância de análises com maior poder estatístico para explorar possíveis diferenças imunológicas relacionadas ao sexo em contextos de coinfecção.

Apesar dessa preservação funcional, o perfil de expressão gênica evidenciou uma modulação seletiva e complexa entre os coinfectados. Detectamos redução significativa na expressão de *STAT3*, *FOXO4* e *CASP-1*, indicando uma supressão coordenada de vias associadas à diferenciação Th17, Th22 e à ativação do inflamassoma, respectivamente. A via Th17, dependente da ativação de *STAT3*, é fundamental na defesa contra patógenos extracelulares e na manutenção das barreiras epiteliais, particularmente nas mucosas respiratórias – alvo primário do SARS-CoV-2 (Martonik et al., 2021). De forma semelhante, a via Th22, regulada por *FOXO4*, está implicada na homeostase epitelial e na regeneração tecidual (Fang et al., 2022). A diminuição da expressão desses marcadores pode refletir um controle adaptativo de vias inflamatórias que, se ativadas excessivamente, contribuem para a patogênese grave da COVID-19, como a tempestade de citocinas e o dano pulmonar difuso (Jafarzadeh; Nemati; Jafarzadeh, 2021; Soltani-Zangbar et al., 2023).

No contexto do inflamassoma, observou-se uma redução robusta da expressão de *CASP-1* entre indivíduos coinfectados por HIV e SARS-CoV-2, ao passo que os níveis de *NLRP3* se mantiveram estáveis. Esse padrão sugere que a regulação desta via inflamatória pode ocorrer adicionalmente em etapas pós-transcricionais, com destaque para o controle da caspase-1 como componente final (Bauernfeind et al., 2012). Essa hipótese é reforçada pelo papel do NLRP3 como sensor molecular do inflamassoma, cuja expressão pode se manter em níveis basais, diferentemente da caspase-1 que tende a apresentar uma regulação mais dinâmica e contexto-dependente (Jiang et al., 2022). Considerando que a ativação do inflamassoma *NLRP3* culmina na maturação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$  e

IL-18, a atenuação da expressão de *CASP-1* pode constituir um mecanismo de contenção da inflamação exacerbada, como observado em quadros graves de COVID-19 (Qin et al., 2022).

A resposta imunológica ao HIV, no que se refere aos linfócitos T, é complexa e envolve dinâmicas multifatoriais, incluindo alterações nos perfis de polarização Th ao longo do curso da infecção e do tratamento. Embora a dominância Th2 esteja associada à progressão da doença em indivíduos não tratados, esse padrão não é necessariamente esperado em pacientes sob TARV eficaz, com carga viral suprimida (Hokello et al., 2024). Nossos dados, contudo, revelaram uma redução na expressão de *GATA3* em indivíduos com carga viral suprimida e coinfectados com SARS-CoV-2, sugerindo que a coinfeção pode comprometer a estabilidade imunológica promovida pelo tratamento, alterando o perfil funcional de linfócitos CD4<sup>+</sup> mesmo nesses indivíduos.

Sendo assim, nossos dados sugerem que a coinfeção pode estar associada a uma reprogramação imune ampla, suprimindo vias reguladoras e reparadoras como Th2 e Th22. Tal reorganização pode representar, a princípio, a priorização acertada de respostas celulares efetoras – como a Th1 – em detrimento de perfis imunorreguladores (Gil-Etayo et al., 2021; Jovanovic et al., 2023). É fato que a polarização Th2 em fases subsequentes da infecção por SARS-CoV-2 pode refletir um mecanismo compensatório voltado à contenção da inflamação exacerbada e à promoção da reparação tecidual (Allen; Wynn, 2011; Silva et al., 2022b). No entanto, a polarização sustentada para o perfil Th2 tem sido frequentemente associada a piores desfechos clínicos, especialmente em indivíduos com comorbidades respiratórias, em razão de seu potencial fibrogênico. Nesse contexto, a supressão de *GATA3* pode interferir em vias de reparo epitelial e homeostase imune, com implicações que variam conforme o estágio da infecção e o perfil inflamatório preexistente do hospedeiro.

A análise da relação entre carga viral e diagnóstico de COVID-19 indica que a expressão gênica, especialmente de *GATA3* e *STAT3*, é modulada por essa interação. Além disso, na coinfeção, indivíduos com carga viral indetectável e sem COVID-19 apresentaram maior expressão de *GATA3* em comparação aos coinfectados, sugerindo que a presença do SARS-CoV-2 pode atenuar respostas relacionadas à polarização mesmo quando a replicação do HIV está controlada (Percario et al., 2003; Del Cornò et al., 2014; Zicari et al., 2019; Guerville et al., 2023). Esses achados indicam que o controle da replicação viral pelo TARV não apenas preserva a competência imune basal, mas também influencia a intensidade da resposta transcricional frente a um desafio adicional como a infecção por SARS-CoV-2,



evidenciando uma interação complexa entre carga viral e coinfecção na regulação das vias de polarização e inflamação (Wonderlich et al., 2019; Novelli et al., 2020).

Em relação ao regime antirretroviral, usuários de PI apresentaram níveis mais altos de *STAT3* e *CASP-1*, em consonância com estudos que associam tais esquemas a perfis inflamatórios residuais mais intensos, possivelmente relacionados a alterações metabólicas ou à ativação persistente de células mieloides (Nitsotolis et al., 2024). Por outro lado, usuários de INSTI apresentaram níveis mais baixos desses marcadores, refletindo um perfil inflamatório mais favorável e compatível com os benefícios clínicos associados a esse tipo de esquema, como menor toxicidade metabólica e melhor recuperação imunológica (Hileman; Funderburg, 2017; Fabbiani et al., 2021).

A modulação observada sugere que a interação entre o tipo de TARV e a coinfecção repercute em vias de sinalização inflamatória distintas, como àquelas envolvendo *STAT3*, *PRDM1*, *NLRP3* e *CASP-1*. A maior expressão de *STAT3* e *NLRP3* em indivíduos sem COVID-19 e sob uso de PI pode refletir um estado de ativação basal mais elevado, possivelmente associado tanto a efeitos diretos da TARV quanto à persistência de estímulos virais residuais do HIV. Em contraste, entre usuários de INSTI, a presença do SARS-CoV-2 parece intensificar a expressão dos genes avaliados, o que pode estar relacionado ao menor pré-condicionamento inflamatório atribuído a esse esquema terapêutico, tornando o sistema imune mais responsivo quando exposto a um segundo desafio viral (Squires et al., 2016; Han et al., 2023). Esse padrão é coerente com evidências de que INSTI reduzem a ativação do inflamassoma *NLRP3* e da caspase-1 em pessoas vivendo com HIV, enquanto a infecção por SARS-CoV-2, por meio de componentes como o RNA viral e a proteína spike, promove forte indução dessas vias inflamatórias. (Toribio et al., 2020; Del Cornò et al., 2014).

Por fim, a exaustão de linfócitos T – bem caracterizada em infecções crônicas como o HIV – pode ser agravada pela coinfecção com o SARS-CoV-2, resultando em prejuízos funcionais significativos, como a redução na produção de citocinas cruciais (*IL-2*, *TNF- $\alpha$* , *IFN- $\gamma$* ) e na capacidade de resposta antiviral. Esse estado disfuncional limita também a regulação da inflamação, contribuindo para quadros clínicos mais graves de COVID-19 e para a manutenção de uma inflamação residual crônica. Nossos achados sugerem que a coinfecção intensifica esse cenário, levando a uma imunossenescência precoce em PVHIV (Fenwick et al., 2019; Kusanadi et al., 2021; Vazquez-Alejo et al., 2023; Opsteen et al., 2024).

Nesse contexto, a elevação da expressão de *PRDM1* e *HAVCR2* observada em nossos dados reforça a presença de um perfil imune exaurido em PVHIV coinfectados por

SARS-CoV-2. *PRDMI*, além de atuar como regulador da diferenciação terminal de linfócitos T, está diretamente envolvido nos circuitos transcricionais que mantêm o estado de exaustão celular, suprimindo a expressão de genes ligados à função efetora e favorecendo a manutenção de um fenótipo disfuncional (Lu et al., 2014). Já *HAVCR2*, que codifica a molécula Tim-3, é um marcador clássico de exaustão imunológica, frequentemente associado à anergia e à perda da capacidade proliferativa em contextos de infecção crônica (Barnova et al., 2021; Modabber et al., 2021; Sharov, 2021). A expressão concomitante desses genes sugere uma sinergia molecular na sustentação do comprometimento funcional das células T, com implicações diretas na falência da resposta antiviral e no risco de desfechos clínicos mais graves (Crawford et al., 2014; Shin; Park; Yoon, 2021; Sacristán et al., 2024).

## 6 CONCLUSÃO

**I.** A coinfecção reduziu a expressão de STAT3 e FOXO4, indicando controle adaptativo da inflamação. Quando analisados em conjunto com a TARV, pacientes em esquemas com inibidores de protease apresentaram maior expressão de STAT3, sugerindo ativação basal elevada das vias inflamatórias.

**II.** A análise dos componentes da via do inflamassoma aponta para uma expressão reduzida de CASP-1 em indivíduos coinfectados, com NLRP3, por vezes, mantido ou levemente reduzido. Sendo assim, NLRP3 parece exercer papel importante no controle da inflamação e na sinalização inflamatória latente na interação entre HIV e SARS-CoV-2 mesmo na ausência de sintomas clínicos.

**III.** A expressão dos genes relacionados à ativação e exaustão, HAVCR2 e PRDM1, indicou que a coinfecção pode acentuar estados de ativação crônica ou disfunção imunológica em determinados perfis de pacientes.

**IV.** O aumento dos linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e CD45<sup>+</sup> e elevação da razão CD4/CD8, refletiu realinhamento funcional e recuperação parcial da coordenação imunológica.

**V.** O regime terapêutico modulou a resposta imune: usuários de PI apresentaram maior ativação basal (STAT3 e NLRP3 elevados), enquanto usuários de INSTI tiveram menor pré-condicionamento inflamatório, favorecendo resposta adaptativa frente ao SARS-CoV-2.

**VI.** Mesmo controlada, a carga viral influenciou negativamente a expressão de GATA3 e STAT3, sugerindo que pequenas variações podem modular respostas adaptativas e inflamatórias em PVHIV coinfectados.

## REFERÊNCIAS

AGLIETTI, Robin A.; DUEBER, Erin C. Recent Insights into the Molecular Mechanisms Underlying Pyroptosis and Gasdermin Family Functions. **Trends in Immunology**, v. 38, n. 4, p. 261–271, abr. 2017.

AGOSTINI, Rafael *et al.* The Brazilian response to the HIV/AIDS epidemic amidst the crisis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 4599–4604, 25 nov. 2019.

AIKEN, Christopher; ROUSSO, Itay. The HIV-1 capsid and reverse transcription. **Retrovirology**, v. 18, n. 1, p. 29, 25 set. 2021.

AL-AWWAL, Nasruddeen *et al.* A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): pandemic in our time. **Pathogens**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 368, 17 mar. 2022.

ALAHDAL, Murad; ELKORD, Eyad. Exhaustion and over-activation of immune cells in COVID-19: Challenges and therapeutic opportunities. **Clinical Immunology**, v. 245, p. 109177, dez. 2022.

ALBORNOZ, Eduardo A. *et al.* SARS-CoV-2 drives NLRP3 inflammasome activation in human microglia through spike protein. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 7, p. 2878–2893, jul. 2023.

ALLAN-BLITZ, Lao-Tzu; MAYER, Kenneth H. Updated guidelines on HIV post-exposure prophylaxis: continued efforts towards increased accessibility. **Journal of the International AIDS Society**, v. 27, n. 11, p. e26393, nov. 2024.

ALLEN, Judith E.; WYNN, Thomas A. Evolution of Th2 Immunity: A Rapid Repair Response to Tissue Destructive Pathogens. **PLoS Pathogens**, v. 7, n. 5, p. e1002003, 12 maio 2011.

ALMENDRO-VÁZQUEZ, Patricia; LAGUNA-GOYA, Rocío; PAZ-ARTAL, Estela. Defending against SARS-CoV-2: The T cell perspective. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1107803, 27 jan. 2023.

AL-MTERIN, Mohammad A.; ALSALMAN, Alhasan; ELKORD, Eyad. Inhibitory Immune Checkpoint Receptors and Ligands as Prognostic Biomarkers in COVID-19 Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 870283, 31 mar. 2022.

ALRUBAYYI, Aljawharah *et al.* Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 5839, 5 out. 2021.

ALTFELD, Marcus. Sex differences in HIV-1 disease. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 159, p. 104023, set. 2023.

ALTFELD, Marcus; GALE JR, Michael. Innate immunity against HIV-1 infection. **Nature Immunology**, v. 16, n. 6, p. 554–562, jun. 2015.

AMARILES, Pedro; RIVERA-CADAVID, Mónica; CEBALLOS, Mauricio. Clinical Relevance of Drug Interactions in People Living with Human Immunodeficiency Virus on Antiretroviral Therapy—Update 2022: Systematic Review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 10, p. 2488, out. 2023.

AMBROŹEK-LATECKA, Magdalena *et al.* SARS-CoV-2 and its ORF3a, E and M viroporins activate inflammasome in human macrophages and induce of IL-1 $\alpha$  in pulmonary epithelial and endothelial cells. **Cell Death Discovery**, v. 10, n. 1, p. 191, 25 abr. 2024.

AMIN, Saiful *et al.* NLRP3 inflammasome activation in COVID-19: an interlink between risk factors and disease severity. **Microbes and Infection**, v. 24, n. 1, p. 104913, fev. 2022.

ANGEL, Jonathan B. *et al.* Adherence to oral antiretroviral therapy in Canada, 2010–2020. **AIDS**, v. 37, n. 13, p. 2031–2040, 1 nov. 2023.

ARNOLD, Trisha *et al.* Social, structural, behavioral and clinical factors influencing retention in Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) care in Mississippi. **PLOS ONE**, v. 12, n. 2, p. e0172354, 21 fev. 2017.

AYMONNIER, Karen *et al.* Inflammasome activation in neutrophils of patients with severe COVID-19. **Blood Advances**, v. 6, n. 7, p. 2001–2013, 12 abr. 2022.

AYOUBA, Ahidjo *et al.* Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire. **AIDS**, v. 27, n. 15, p. 2488, 24 set. 2013.

BAGGALEY, Rachel *et al.* Young key populations and HIV: a special emphasis and consideration in the new WHO Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 2S1, p. 19438, 2015.

BAGGALEY, Rebecca F. *et al.* Does per-act HIV-1 transmission risk through anal sex vary by gender? An updated systematic review and meta-analysis. **American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)**, v. 80, n. 5, p. e13039, nov. 2018.

BAILES, Elizabeth *et al.* Hybrid Origin of SIV in Chimpanzees. **Science**, v. 300, n. 5626, p. 1713–1713, 13 jun. 2003.

BARBERA, Lauren K. *et al.* HIV and COVID-19: review of clinical course and outcomes. **HIV research & clinical practice**, v. 22, n. 4, p. 102–118, ago. 2021.

BARNOVA, M. *et al.* Inhibitory Immune Checkpoint Molecules and Exhaustion of T cells in COVID-19. **Physiological Research**, p. S227–S247, 14 dez. 2021.

BARRE-SINOUSSE, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science (New York, N.Y.)**, v. 220, n. 4599, p. 868–871, 20 maio 1983.

BARROCA, Pedro; CALADO, Marta; AZEVEDO-PEREIRA, José M. HIV/dendritic cell interaction: consequences in the pathogenesis of HIV infection. **AIDS Reviews**, v. 16, n. 4, p. 223–235, 2014.

BAUERNFEIND, Franz *et al.* NLRP3 Inflammasome Activity Is Negatively Controlled by miR-223. **The Journal of Immunology**, v. 189, n. 8, p. 4175–4181, 15 out. 2012.

BAVINTON, Benjamin R. *et al.* The Opposites Attract Study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 917, dez. 2014.

BAVINTON, Benjamin R. *et al.* Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. **The Lancet HIV**, v. 5, n. 8, p. e438–e447, ago. 2018.

BBOSA, Nicholas; KALEEBU, Pontiano; SSEMWANGA, Deogratius. HIV subtype diversity worldwide. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 14, n. 3, p. 153–160, maio 2019.

BELTRAN, Raiza M. *et al.* Social Determinants of Disease: HIV and COVID-19 Experiences. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 19, n. 1, p. 101–112, fev. 2022.

BERRA, Thaís Zamboni *et al.* The COVID-19 pandemic in Brazil: space-time approach of cases, deaths, and vaccination coverage (february 2020 ⇨ april 2024). **BMC Infectious Diseases**, [S.L.], v. 24, n. 1, 18 jul. 2024.

BERTAGNOLIO, Silvia *et al.* Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO global clinical platform of covid-19. **The Lancet HIV**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 486–495, jul. 2022.

BHAVARAJU, Neeraja *et al.* Introducing the Dapivirine Vaginal Ring in Sub-Saharan Africa: What Can We Learn from Oral PrEP? **Current HIV/AIDS reports**, v. 18, n. 6, p. 508–517, dez. 2021.

BLANCH-LOMBARTE, Oscar *et al.* Selective loss of CD107a TIGIT+ memory HIV-1-specific CD8+ T cells in PLWH over a decade of ART. **eLife**, v. 12, p. e83737, 19 set. 2023.

BOARD, Nathan L. *et al.* Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 8, p. 499–512, ago. 2022.

BOND, Laura; MCNICHOLAS, Fiona. The end of COVID-19: not with a bang but a whimper. **Irish Journal Of Medical Science**, [S.L.], v. 193, n. 1, p. 335–339, 29 jun. 2023.

BRANSON, Bernard M. The Future of HIV Testing. **JAIDS Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [S.L.], v. 55, n. 2, p. 102–105, 15 dez. 2010.

BRIZZI, Marisa *et al.* Personalizing prevention: Advances in pharmacotherapy for HIV prevention. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 43, n. 4, p. 305–320, abr. 2023.

BROWN, William J.; BASIL, Michael D. Media Celebrities and Public Health: Responses to “Magic” Johnson’s HIV Disclosure and Its Impact on AIDS Risk and High-Risk Behaviors. **Health Communication**, v. 7, n. 4, p. 345–370, out. 1995.

BUVÉ, Anne; BISHIKWABO-NSARHAZA, Kizito; MUTANGADURA, Gladys. The spread and effect of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa. **The Lancet**, v. 359, n. 9322, p. 2011–2017, 8 jun. 2002.

CAGAN, Eren *et al.* The Age-Dependent Role of Th22, Tc22, and Tc17 Cells in the Severity of Pneumonia in COVID-19 Immunopathogenesis. **Viral Immunology**, v. 35, n. 4, p. 318–327, 1 maio 2022.

CALADO, Marta *et al.* Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 and HIV-2 from Infected Macrophages and Dendritic Cells to CD4+ T Lymphocytes. **Viruses**, v. 15, n. 5, p. 1030, maio 2023.

CAMBOU, Mary C.; LANDOVITZ, Raphael J. Novel Antiretroviral Agents. **Current HIV/AIDS reports**, v. 17, n. 2, p. 118–124, abr. 2020.

CANN, Deanna; HARRISON, Sayward E.; QIAO, Shan. Historical and Current Trends in HIV Criminalization in South Carolina: Implications for the Southern HIV Epidemic. **AIDS and Behavior**, v. 23, n. 3, p. 233–241, 1 out. 2019.

CAO, Dechao *et al.* A Matter of Life or Death: Productively Infected and Bystander CD4 T Cells in Early HIV Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 626431, 12 fev. 2021.

CARDO, D. M. *et al.* A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 21, p. 1485–1490, 20 nov. 1997.

CARTY, Michael; GUY, Coralie; BOWIE, Andrew G. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. **Biochemical Pharmacology**, v. 183, p. 114316, jan. 2021.



CARVALHO, Patrícia Paiva *et al.* Fatores associados à adesão à Terapia Antirretroviral em adultos: revisão integrativa de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 2543–2555, 22 jul. 2019.

CASHIN, Kieran *et al.* Alternative Coreceptor Requirements for Efficient CCR5- and CXCR4-Mediated HIV-1 Entry into Macrophages. **Journal of Virology**, v. 85, n. 20, p. 10699–10709, 15 out. 2011.

CASTOLDI, Luciana *et al.* Profilaxia pós-exposição ao HIV em populações vulneráveis: estudo longitudinal retrospectivo em um ambulatório da rede pública do Rio Grande do Sul, 2015-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020646, 14 maio 2021.

CASTRO, R. R. *et al.* Spatial dynamics of the COVID-19 pandemic in Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 149, p. e60, 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 30, n. 25, p. 305–308, 3 jul. 1981.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 31, n. 26, p. 353–354, 360–361, 9 jul. 1982a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 31, n. 52, p. 697–698, 7 jan. 1983.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Update: acquired immunodeficiency syndrome - United States. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 35, n. 2, p. 17–21, 17 jan. 1986.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Interpretation and Use of the Western Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections - United States. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 38, n. 7, p. 1–7, 21 jul. 1989.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC), Centers for Disease Control. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 31, n. 27, p. 365–367, 16 jul. 1982b.

CHABALA, Freeman W. *et al.* Prognostic model for nephrotoxicity among HIV-positive Zambian adults receiving tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy. **PLOS ONE**, v. 16, n. 7, p. e0252768, 12 jul. 2021.

CHADLI, Smail *et al.* Evaluation of the interpretation criteria of Western Blot profiles for the HIV-1 infection diagnosis in a South Moroccan group. **Integrative Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 7, 19 fev. 2020.

CHAIN, James; MANN, Jonathan M. HIV INFECTIONS AND AIDS IN THE 1990S. **Annual Review of Public Health**, v. 11, n. 1, p. 127–142, maio 1990.

CHAN, David C.; KIM, Peter S. HIV Entry and Its Inhibition. **Cell**, v. 93, n. 5, p. 681–684, maio 1998.

CHEN, Anqun *et al.* Similarities and Differences between COVID-19-Associated Nephropathy and HIV-Associated Nephropathy. **Kidney Diseases**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2022.

CHENNEVILLE, Tiffany *et al.* The Impact of COVID-19 on HIV Treatment and Research: A Call to Action. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 12, p. 4548, 24 jun. 2020.

CHIN, James. Global estimates of HIV infections and AIDS cases: 1991. **AIDS**, v. 5, n. Supplement, p. 57–62, jan. 1991.

CHINEN, Javier; SHEARER, William T. Molecular virology and immunology of HIV infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 110, n. 2, p. 189–198, ago. 2002.

CHITNIS, Amit; RAWLS, Diana; MOORE, Jim. Origin of HIV Type 1 in Colonial French Equatorial Africa? **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 16, n. 1, p. 5–8, jan. 2000.

CHOU, Roger *et al.* Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 321, n. 22, p. 2214, 11 jun. 2019.

CHU, Zhen Xing *et al.* The use of inappropriate anal douching tool associates with increased HIV infection among men who have sex with men: a cross-sectional study in Shenyang, China. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 235, 28 jan. 2021.

CLEMENT, Meredith E.; KOFRON, Ryan; LANDOVITZ, Raphael J. Long-acting Injectable Cabotegravir for the Prevention of HIV Infection. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 15, n. 1, p. 19–26, jan. 2020.

COHEN, Myron S. *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 6, p. 493–505, 11 ago. 2011.

COHEN, Myron S. *et al.* Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, p. 830–839, set. 2016.

COLLIER, A. C. *et al.* Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 16, p. 1011–1017, 18 abr. 1996.

COLLIER, Jenna L. *et al.* Not-so-opposite ends of the spectrum: CD8<sup>+</sup> T cell dysfunction across chronic infection, cancer and autoimmunity. **Nature Immunology**, v. 22, n. 7, p. 809–819, jul. 2021.

COLLINS, David R.; GAIHA, Gaurav D.; WALKER, Bruce D. CD8<sup>+</sup> T cells in HIV control, cure and prevention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 8, p. 471–482, ago. 2020.

CONNOR, E. M. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 18, p. 1173–1180, 3 nov. 1994.

CORR, Sinead C.; GAHAN, Cormac C. G. M.; HILL, Colin. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 2–12, jan. 2008.

COWAN, Frances M. *et al.* Strategies to promote the meaningful involvement of sex workers in HIV prevention and care. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 14, n. 5, p. 401–408, set. 2019.

CRAWFORD, Alison *et al.* Molecular and Transcriptional Basis of CD4+ T Cell Dysfunction during Chronic Infection. **Immunity**, v. 40, n. 2, p. 289–302, fev. 2014.

CREPAZ, Nicole *et al.* Systematic Review of Social Determinants of Health Associated With HIV Testing Among Hispanic/Latino Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex With Men in the United States. **AIDS Education and Prevention**, v. 35, n. 1, p. 36-S6, fev. 2023.

CROXFORD, Sara *et al.* Late diagnosis of HIV : An updated consensus definition. **HIV Medicine**, v. 23, n. 11, p. 1202–1208, dez. 2022.

CUMMINS, Nathan W.; BADLEY, Andrew D. Making sense of how HIV kills infected CD4 T cells: implications for HIV cure. **Molecular and Cellular Therapies**, v. 2, n. 1, p. 20, 2014.

CURLEY, Christine M. *et al.* Pleasure and PrEP: A Systematic Review of Studies Examining Pleasure, Sexual Satisfaction, and PrEP. **The Journal of Sex Research**, v. 59, n. 7, p. 848–861, 2 set. 2022.

DE ARAÚJO, Telma Maria Evangelista *et al.* Sexual Practices and HIV Risk Perception Among Men Who Have Sex with Men in Brazil. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)**, v. 23, p. 23259582241283196, jan. 2024.

DE BIASI, Sara *et al.* Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 3434, 6 jul. 2020.

DEEKS, Steven G. *et al.* HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15035, 1 out. 2015.

DEL CORNÒ, Manuela *et al.* HIV-1 gp120 Activates the STAT3/Interleukin-6 Axis in Primary Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. **Journal of Virology**, v. 88, n. 19, p. 11045–11055, out. 2014.

DELLAR, Rachael C.; DLAMINI, Sarah; KARIM, Quarraisha Abdool. Adolescent girls and young women: key populations for HIV epidemic control. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 2S1, p. 19408, fev. 2015.

DESSIE, Zelalem G.; ZEWOTIR, Temesgen. HIV-related stigma and associated factors: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Public Health**, v. 12, 23 jul. 2024.

DEVANT, Pascal; KAGAN, Jonathan C. Molecular mechanisms of gasdermin D pore-forming activity. **Nature Immunology**, v. 24, n. 7, p. 1064–1075, jul. 2023.

DHAWAN, Manish *et al.* Updated Insights into the T Cell-Mediated Immune Response against SARS-CoV-2: A Step towards Efficient and Reliable Vaccines. **Vaccines**, v. 11, n. 1, p. 101, 1 jan. 2023.

DIAO, Bo *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 827, 1 maio 2020.

DOHERTY, Ryan *et al.* Association of Race and Other Social Determinants of Health With HIV Pre-Exposure Prophylaxis Use: A County-Level Analysis Using the PrEP-to-Need Ratio. **AIDS Education and Prevention**, v. 34, n. 3, p. 183–194, jun. 2022.

DOITSH, Gilad *et al.* Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 509–514, 23 jan. 2014.

DOITSH, Gilad; GREENE, Warner C. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. **Cell Host & Microbe**, v. 19, n. 3, p. 280–291, mar. 2016.

DOMINGUEZ, Kenneth L. *et al.* Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV—United States, 2016. *[S.d.]*.

DONG, Yonghai *et al.* HIV infection and risk of COVID-19 mortality: A meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 26, p. e26573, 2 jul. 2021.

DORWARD, Jienchi *et al.* The impact of the COVID-19 lockdown on HIV care in 65 South African primary care clinics: an interrupted time series analysis. **The Lancet HIV**, v. 8, n. 3, p. e158–e165, 1 mar. 2021.

DOUEK, Daniel C.; ROEDERER, Mario; KOUP, Richard A. Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS. **Annual Review of Medicine**, v. 60, n. 1, p. 471–484, 1 fev. 2009.

DOUPAGNE, G.; TOUKOUKI, A.; MOUTSCHEN, M. [The complex interactions between the origins of HIV and its epidemic, colonial activities in Africa and colonial medicine in Belgian Congo]. **Revue Medicale De Liege**, v. 66, n. 9, p. 478–484, set. 2011.

DUTTA, Debashis; LIU, Jianuo; XIONG, Huangui. NLRP3 inflammasome activation and SARS-CoV-2-mediated hyperinflammation, cytokine storm and neurological syndromes. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, v. 14, n. 3, p. 138–160, 15 jun. 2022.

EDWARDS, S.; CARNE, C. Oral sex and the transmission of viral STIs. **Sexually Transmitted Infections**, v. 74, n. 1, p. 6–10, 1 fev. 1998.

ESHUN-WILSON, Ingrid *et al.* A Systematic Review and Network Meta-analyses to Assess the Effectiveness of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Self-testing Distribution Strategies. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 4, p. e1018–e1028, 16 ago. 2021.

FABBIANI, Massimiliano *et al.* Integrase Inhibitors Use and Cytomegalovirus Infection Predict Immune Recovery in People Living With HIV Starting First-Line Therapy. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 86, n. 1, p. 119–127, 1 jan. 2021.

FAIZ, Zohaa *et al.* COVID-19 and HIV: Clinical Outcomes among Hospitalized Patients in the United States. **Biomedicines**, v. 11, n. 7, p. 1904, 5 jul. 2023.

FANG, Si *et al.* The role of interleukin-22 in lung health and its therapeutic potential for COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 951107, 27 jul. 2022.

FATHI, Nazanin; REZAEI, Nima. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. **Cell Biology International**, v. 44, n. 9, p. 1792–1797, set. 2020.

FAUCI, Anthony S. HIV and AIDS: 20 years of science. **Nature Medicine**, v. 9, n. 7, p. 839–843, jul. 2003.

FENG, Yanmeng *et al.* Immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in people living with HIV-1: a non-randomized cohort study. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 43, p. 101226, jan. 2022.

FENWICK, Craig *et al.* T-cell exhaustion in HIV infection. **Immunological Reviews**, v. 292, n. 1, p. 149–163, nov. 2019a.

FENWICK, Craig *et al.* T-cell exhaustion in HIV infection. **Immunological Reviews**, v. 292, n. 1, p. 149–163, nov. 2019b.FLEXNEWaterfield

FINLAYSON-TRICK, Emma *et al.* Access to care and impact on HIV treatment interruptions during the COVID -19 pandemic among people living with HIV in British Columbia. **HIV Medicine**, v. 25, n. 9, p. 1007–1018, set. 2024.

FISCHL, Margaret A. *et al.* The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 185–191, 23 jul. 1987.

FIUZA, Maria Luciana Teles *et al.* Adesão ao tratamento antirretroviral: assistência integral baseada no modelo de atenção às condições crônicas. **Escola Anna Nery**, v. 17, p. 740–748, dez. 2013.

FLEXNER, Charles. HIV-Protease Inhibitors. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 338, n. 18, p. 1281-1293, 30 abr. 1998.

FOWLER, Mary G. *et al.* Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 18, p. 1726–1737, 3 nov. 2016.

FRANÇA-JÚNIOR, Ivan; CALAZANS, Gabriela; ZUCCHI, Eliana Miura. Mudanças no âmbito da testagem anti-HIV no Brasil entre 1998 e 2005. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. suppl 1, p. 84–97, jun. 2008.

FRASER, Christophe *et al.* Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. **Science (New York, N.Y.)**, v. 343, n. 6177, p. 1243727, 21 mar. 2014.

FREEMAN, Tracey L.; SWARTZ, Talia H. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1518, 23 jun. 2020.

FU, Jianing; WU, Hao. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. **Annual Review of Immunology**, v. 41, n. 1, p. 301–316, 26 abr. 2023.

FU, Shin-Huei *et al.* New insights into Blimp-1 in T lymphocytes: a divergent regulator of cell destiny and effector function. **Journal of Biomedical Science**, v. 24, n. 1, p. 49, dez. 2017.

GALLO, R. C. *et al.* Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science (New York, N.Y.)**, v. 224, n. 4648, p. 500–503, 4 maio 1984.

GALLOWAY, Nicole L. K. *et al.* Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 Is Required to Trigger Pyroptotic Death of Lymphoid-Tissue-Derived CD4 T Cells. **Cell Reports**, v. 12, n. 10, p. 1555–1563, set. 2015.

GALVÃO, Jane. Brazil and Access to HIV/AIDS Drugs: A Question of Human Rights and Public Health. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 7, p. 1110–1116, jul. 2005.

GÁLVEZ, Cristina *et al.* Atlas of the HIV-1 Reservoir in Peripheral CD4 T Cells of Individuals on Successful Antiretroviral Therapy. **mBio**, v. 12, n. 6, p. e03078-21, 21 dez. 2021.

GAN, Can *et al.* Inflammasomes and Pyroptosis of Liver Cells in Liver Fibrosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 896473, 30 maio 2022.

GAO, Feng *et al.* Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in West Africa. **Nature**, v. 358, n. 6386, p. 495–499, ago. 1992.

GARG, Himanshu; JOSHI, Anjali. Host and Viral Factors in HIV-Mediated Bystander Apoptosis. **Viruses**, v. 9, n. 8, p. 237, 22 ago. 2017.

GARG, Himanshu; MOHL, Jonathon; JOSHI, Anjali. HIV-1 Induced Bystander Apoptosis. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 3020–3043, 9 nov. 2012.

GHIASVAND, Hesam *et al.* Clinical determinants associated with quality of life for people who live with HIV/AIDS: a Meta-analysis. **BMC Health Services Research**, v. 19, n. 1, p. 768, 29 out. 2019.

GIBAS, Kevin M. *et al.* Two-drug regimens for HIV treatment. **The lancet. HIV**, v. 9, n. 12, p. e868–e883, dez. 2022.

GIBELLINI, Lara *et al.* Plasma Cytokine Atlas Reveals the Importance of TH2 Polarization and Interferons in Predicting COVID-19 Severity and Survival. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 842150, 21 mar. 2022.



GILBERT, M. Thomas P. *et al.* The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 47, p. 18566–18570, 20 nov. 2007.

GIL-ETAYO, Francisco Javier *et al.* T-Helper Cell Subset Response Is a Determining Factor in COVID-19 Progression. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 624483, 26 fev. 2021.

GOLDENBERG, Shira M.; DUFF, Putu; KRUSI, Andrea. Work environments and HIV prevention: a qualitative review and meta-synthesis of sex worker narratives. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 1241, dez. 2015.

GOLDMAN, Jason D. *et al.* COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 9, n. 6, p. e002630, 1 jun. 2021.

GONZALEZ, Sandra M. *et al.* Mucosa: Key Interactions Determining Sexual Transmission of the HIV Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 144, 6 fev. 2019.

GOTTLIEB, Geoffrey S. *et al.* Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission. **AIDS**, v. 20, n. 6, p. 895, 4 abr. 2006.

GOZ, Eli; TULLER, Tamir. Evidence of a Direct Evolutionary Selection for Strong Folding and Mutational Robustness Within HIV Coding Regions. **Journal of Computational Biology**, v. 23, n. 8, p. 641–650, ago. 2016.

GRABAR, Sophie; COSTAGLIOLA, Dominique. Epidemiology of Kaposi's Sarcoma. **Cancers**, v. 13, n. 22, p. 5692, jan. 2021.

GRACE, Daniel *et al.* Challenges to communicating the Undetectable equals Untransmittable (U=U) HIV prevention message: Healthcare provider perspectives. **PLOS ONE**, v. 17, n. 7, p. e0271607, 21 jul. 2022.

GRANGEIRO, Alexandre *et al.* The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e95673, 1 maio 2014.

GRANGEIRO, Alexandre *et al.* Novos horizontes na saúde sexual: explorando a PrEP e a incidência de HIV em adolescentes. **Revista de Saúde Pública**, v. 58, p. 2s, 11 out. 2024.

GRANT, Robert M. *et al.* Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. **The New England journal of medicine**, v. 363, n. 27, p. 2587–2599, 30 dez. 2010.

GREENE, Warner C. A history of AIDS: Looking back to see ahead. **European Journal of Immunology**, v. 37, n. S1, p. S94–S102, 2007.

GREGORY M. HEREK. AIDS and Stigma. **American Behavioral Scientist**, v. 42, n. 7, p. 1106–1116, 1 abr. 1999.

GROUP, HIV Trialists' Collaborative. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *In*: **Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]**. *[S.l.]*: Centre for Reviews and Dissemination (UK), 1999.

GROV, Christian *et al.* How Has HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Changed Sex? A Review of Research in a New Era of Bio-behavioral HIV Prevention. **The Journal of Sex Research**, v. 58, n. 7, p. 891–913, 2 set. 2021.

GRUSZCZYŃSKA, Ewa; RZESZUTEK, Marcin. HIV/AIDS stigma accumulation among people living with HIV: a role of general and relative minority status. **Scientific Reports**, v. 13, p. 10709, 3 jul. 2023.

GRYSEELS, Sophie *et al.* **A near-full-length HIV-1 genome from 1966 recovered from formalin-fixed paraffin-embedded tissue**. *Evolutionary Biology*, , 1 jul. 2019. Disponível em: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/687863>>. Acesso em: 5 dez. 2024

GUERVILLE, Florent *et al.* Mechanisms of systemic low-grade inflammation in HIV patients on long-term suppressive antiretroviral therapy: the inflammasome hypothesis. **AIDS**, v. 37, n. 7, p. 1035–1046, 1 jun. 2023.

GULICK, R. M. *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 734–739, 11 set. 1997.

GUO, Xing *et al.* A unified classification system for HIV-1 5' long terminal repeats. **PLOS ONE**, v. 19, n. 5, p. e0301809, 2 maio 2024.

GUPTA, Indrani; SINGH, Damini. Cost-Effectiveness of antiretroviral therapy: A systematic review. **Indian Journal of Public Health**, v. 64, n. 5, p. 32, 2020.

GURTMAN, A.; BORREGO, F.; KLOTMAN, M. E. Management of antiretroviral therapy. **Seminars in Nephrology**, v. 18, n. 4, p. 459–480, jul. 1998.

GUY, Rebecca *et al.* Accuracy of serological assays for detection of recent infection with HIV and estimation of population incidence: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 12, p. 747–759, dez. 2009.

HAHN, Beatrice H. *et al.* AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 607–614, 28 jan. 2000.

HAN, Win Min *et al.* CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. **AIDS Research and Therapy**, v. 15, n. 1, p. 13, dez. 2018.

HAN, Win Min *et al.* CD4/CD8 Ratio Recovery Among People Living With HIV Starting With First-Line Integrase Strand Transfer Inhibitors: A Prospective Regional Cohort Analysis. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 92, n. 2, p. 180–188, 1 fev. 2023.

HANNA, Stephanie J. *et al.* T cell phenotypes in COVID-19 - a living review. **Oxford Open Immunology**, v. 2, n. 1, p. iqaa007, 6 jan. 2021.

HARRIES, A. D. *et al.* Challenges and opportunities to prevent tuberculosis in people living with HIV in low-income countries. **The International Journal Of Tuberculosis And Lung Disease**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 241-251, 1 fev. 2019.

HATZENBUEHLER, Mark L. How Does Sexual Minority Stigma “Get Under the Skin”? A Psychological Mediation Framework. **Psychological bulletin**, v. 135, n. 5, p. 707, set. 2009.

HEMELAAR, Joris. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends in Molecular Medicine**, v. 18, n. 3, p. 182–192, mar. 2012.

HENRICKSON, R. EPIDEMIC OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY IN RHESUS MONKEYS. **The Lancet**, v. 321, n. 8321, p. 388–390, fev. 1983.

HEREK, Gregory M.; CAPITANIO, John P.; WIDAMAN, Keith F. HIV-Related Stigma and Knowledge in the United States: Prevalence and Trends, 1991–1999. **American Journal of Public Health**, v. 92, n. 3, p. 371–377, mar. 2002.

HILEMAN, Corri Lynn O.; FUNDERBURG, Nicholas T. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 14, n. 3, p. 93–100, jun. 2017.

HOAGLAND, Brenda *et al.* Telemedicine as a tool for PrEP delivery during the COVID-19 pandemic in a large HIV prevention service in Rio de Janeiro-Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 360–364, jul. 2020.

HÖFT, Maxine A.; BURGERS, Wendy A.; RIOU, Catherine. The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 21, n. 2, p. 184–196, 11 out. 2023.

HOKELLO, Joseph *et al.* New Insights into HIV Life Cycle, Th1/Th2 Shift during HIV Infection and Preferential Virus Infection of Th2 Cells: Implications of Early HIV Treatment Initiation and Care. **Life**, v. 14, n. 1, p. 104, 9 jan. 2024.

HOLM, Geoffrey H. *et al.* Apoptosis of Bystander T Cells Induced by Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Increased Envelope/Receptor Affinity and Coreceptor Binding Site Exposure. **Journal of Virology**, v. 78, n. 9, p. 4541–4551, maio 2004.

HUANG, Yiting *et al.* HIV Pre-Exposure Prophylaxis Use on a Global Scale Among Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 37, n. 4, p. 159–191, 1 abr. 2023.

HUSKA, Jason D.; MARIE HARDWICK, J. Programmed Cell Death and Virus Infection☆. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. [S.l.]: Elsevier, 2015. p. B9780128012383025356.

HWANG, Eun Sook *et al.* T Helper Cell Fate Specified by Kinase-Mediated Interaction of T-bet with GATA-3. **Science**, v. 307, n. 5708, p. 430–433, 21 jan. 2005.

IGARASHI, Tatsuhiko *et al.* Macrophage are the principal reservoir and sustain high virus loads in rhesus macaques after the depletion of CD4+ T cells by a highly pathogenic simian immunodeficiency virus/HIV type 1 chimera (SHIV): Implications for HIV-1 infections of humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 2, p. 658–663, 16 jan. 2001.

INESTROZA, Karla L. *et al.* Abstract P036: The Association Of CD4:CD8 Ratio With Cardiometabolic Risk Factors In People With HIV. **Hypertension**, v. 79, n. Suppl\_1, set. 2022.

IVASHKIV, Lionel B.; DONLIN, Laura T. Regulation of type I interferon responses. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 1, p. 36–49, jan. 2014.

IYER, Shilpa S. *et al.* Resistance to type 1 interferons is a major determinant of HIV-1 transmission fitness. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 4, p. E590–E599, 24 jan. 2017.

JAFARZADEH, Abdollah; NEMATİ, Maryam; JAFARZADEH, Sara. Contribution of STAT3 to the pathogenesis of COVID-19. **Microbial Pathogenesis**, v. 154, p. 104836, maio 2021.

JAHAGIRDAR, Deepa *et al.* Global, regional, and national sex-specific burden and control of the HIV epidemic, 1990–2019, for 204 countries and territories: the Global Burden of Diseases Study 2019. **The Lancet HIV**, v. 8, n. 10, p. e633–e651, 1 out. 2021.

JALBERT, Emilie *et al.* HIV-Exposed Uninfected Infants Have Increased Regulatory T Cells That Correlate With Decreased T Cell Function. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 595, 26 mar. 2019.

JIANG, Wenkai *et al.* MICRORNA -22 suppresses NLRP3 / CASP1 inflammasome pathway-mediated proinflammatory cytokine production by targeting the HIF -1 $\alpha$  and NLRP3 in human dental pulp fibroblasts. **International Endodontic Journal**, v. 55, n. 11, p. 1225–1240, nov. 2022.

JIMÉNEZ-OSORIO, Angélica Saraí *et al.* Antiretroviral Therapy-Induced Dysregulation of Gene Expression and Lipid Metabolism in HIV+ Patients: beneficial role of antioxidant phytochemicals. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 23, n. 10, 17 maio 2022.

JOVANOVIC, Marina *et al.* Increased Pro Th1 And Th17 Transcriptional Activity In Patients With Severe COVID-19. **International Journal of Medical Sciences**, v. 20, n. 4, p. 530–541, 2023.

KABAPY, Ahmed F.; SHATAT, Hanan Z.; ABD EL-WAHAB, Ekram W. Attributes of HIV infection over decades (1982–2018): A systematic review and meta-analysis. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 67, n. 6, p. 2372–2388, nov. 2020.

KAIVOLA, Juha; NYMAN, Tuula Anneli; MATIKAINEN, Sampsa. Inflammasomes and SARS-CoV-2 Infection. **Viruses**, v. 13, n. 12, p. 2513, 14 dez. 2021.

KAPOOR, Andrew K.; PADIVAL, Simi. HIV-2 Infection. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

KAUL, Rupert *et al.* The Penis, the Vagina and HIV Risk: Key Differences (Aside from the Obvious). **Viruses**, v. 14, n. 6, p. 1164, 27 maio 2022.

KAZER, Samuel W. *et al.* Integrated single-cell analysis of multicellular immune dynamics during hyperacute HIV-1 infection. **Nature Medicine**, v. 26, n. 4, p. 511–518, abr. 2020.

KAZER, Samuel W.; WALKER, Bruce D.; SHALEK, Alex K. Evolution and Diversity of Immune Responses during Acute HIV Infection. **Immunity**, v. 53, n. 5, p. 908–924, nov. 2020.

KEELE, Brandon F. *et al.* Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1. **Science**, v. 313, n. 5786, p. 523–526, 28 jul. 2006.

KERR, Ligia Regina Franco Sansigolo *et al.* Covid-19 no Nordeste do Brasil: primeiro ano de pandemia e incertezas que estão por vir. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 35, 2 jun. 2021.

KHAITAN, Alka; UNUTMAZ, Derya. Revisiting Immune Exhaustion During HIV Infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 8, n. 1, p. 4–11, mar. 2011.

KHANAL, Sushant *et al.* Telomere and ATM Dynamics in CD4 T-Cell Depletion in Active and Virus-Suppressed HIV Infections. **Journal of Virology**, v. 94, n. 22, p. e01061-20, 27 out. 2020.

KIMMEL, April D. *et al.* Diagnostic tests in HIV management: a review of clinical and laboratory strategies to monitor HIV-infected individuals in developing countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 84, n. 7, p. 581–588, jul. 2006.

KING, M. B. Prejudice and AIDS: the views and experiences of people with HIV infection. **AIDS care**, v. 1, n. 2, p. 137–143, 1 jan. 1989.

KLEINMAN, Adam J. *et al.* Regulatory T Cells As Potential Targets for HIV Cure Research. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 734, 13 abr. 2018.

KNAUTH, Daniela Riva *et al.* O diagnóstico do HIV/aids em homens heterossexuais: a surpresa permanece mesmo após mais de 30 anos de epidemia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 6, p. e00170118, 2020.

KORBER, Bette; KUIKEN, Carla. The HIV Databases: History, Design and Function. *In*: LEITNER, Thomas (Org.). **The Molecular Epidemiology of Human Viruses**. Boston, MA: Springer US, 2002. p. 41–64.

KUMAR, Praveen. Long term non-progressor (LTNP) HIV infection. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 138, n. 3, p. 291–293, set. 2013.

KUSNADI, Anthony *et al.* Severely ill patients with COVID-19 display impaired exhaustion features in SARS-CoV-2–reactive CD8<sup>+</sup> T cells. **Science Immunology**, v. 6, n. 55, p. eabe4782, 8 jan. 2021.

LACKNER, A. A.; LEDERMAN, Michael M.; RODRIGUEZ, Benigno. HIV Pathogenesis: The Host. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 9, p. a007005, set. 2012.

LAWS, M. Barton *et al.* Taking antiretroviral therapy for HIV infection: Learning from patients' stories. **Journal of General Internal Medicine**, v. 15, n. 12, p. 848–858, dez. 2000.

LEE, Kai Wei *et al.* COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 7, p. 3554, 30 mar. 2021.

LEE, William A.; CHENG, Andrew K. Tenofovir alafenamide fumarate. **Antiviral Therapy**, v. 27, n. 2, p. 13596535211067600, 1 abr. 2022.

LELIEVRE, J. D. *et al.* A novel mechanism for HIV1-mediated bystander CD4<sup>+</sup> T-cell death: neighboring dying cells drive the capacity of HIV1 to kill noncycling primary CD4<sup>+</sup> T cells. **Cell Death & Differentiation**, v. 11, n. 9, p. 1017–1027, set. 2004.

LEVI, Guido Carlos; VITÓRIA, Marco Antonio A. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. **AIDS**, v. 16, n. 18, p. 2373, 6 dez. 2002.

LEWIS, Joseph M. *et al.* Field accuracy of fourth-generation rapid diagnostic tests for acute HIV-1: a systematic review. **AIDS**, v. 29, n. 18, p. 2465–2471, 28 nov. 2015.

LI, Danyang; WU, Minghua. Pattern recognition receptors in health and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 291, 4 ago. 2021.

LI, Guangdi; DE CLERCQ, Erik. HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 80, n. 3, p. 679–731, set. 2016.

LI, Peiyang *et al.* Association between rectal douching and HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. **Sexually Transmitted Infections**, v. 95, n. 6, p. 428–436, 1 set. 2019.

LI, Yingying *et al.* Eastern Chimpanzees, but Not Bonobos, Represent a Simian Immunodeficiency Virus Reservoir. **Journal of Virology**, v. 86, n. 19, p. 10776–10791, out. 2012.

LIU, Yifan *et al.* Pyroptosis in health and disease: mechanisms, regulation and clinical perspective. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 245, 20 set. 2024.

LODGE, William; KUCHUKHIDZE, Salome. COVID-19, HIV, and Migrant Workers: The Double Burden of the Two Viruses. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 34, n. 6, p. 249–250, 1 jun. 2020.

LÓPEZ-REYES, Alberto *et al.* NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 570251, 30 out. 2020.

LOWENSTINE, Linda J. *et al.* Seroepidemiologic survey of captive old-world primates for antibodies to human and simian retroviruses, and isolation of a lentivirus from sooty



mangabeys (*Cercocebus atys*). **International Journal of Cancer**, v. 38, n. 4, p. 563–574, 1986.

LU, Peiyuan *et al.* Blimp-1 represses CD8 T cell expression of PD-1 using a feed-forward transcriptional circuit during acute viral infection. **Journal of Experimental Medicine**, v. 211, n. 3, p. 515–527, 10 mar. 2014.

LUZ, Paula M. *et al.* The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 3, p. e25096, mar. 2018.

MA, Dongzhu *et al.* Factors Associated with Simian Immunodeficiency Virus Transmission in a Natural African Nonhuman Primate Host in the Wild. **Journal of Virology**, v. 88, n. 10, p. 5687–5705, 15 maio 2014.

MA, Haodong *et al.* Role of Tim-3 in COVID-19: a potential biomarker and therapeutic target. **Archives of Virology**, v. 168, n. 8, p. 213, ago. 2023.

MAARTENS, Gary; CELUM, Connie; LEWIN, Sharon R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258–271, 19 jul. 2014.

MAEDA, Kenji *et al.* Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 18, p. 1621–1649, 9 out. 2019.

MAENZA, Janine; FLEXNER, Charles. Combination Antiretroviral Therapy for HIV Infection. **American Family Physician**, v. 57, n. 11, p. 2789–2798, 1 jun. 1998.

MAHY, Mary I. *et al.* Progress towards 2020 global HIV impact and treatment targets. **Journal of the International AIDS Society**, v. 24, n. S5, p. e25779, set. 2021.

MALLAL, S. *et al.* Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7 , and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. **The Lancet**, v. 359, n. 9308, p. 727–732, mar. 2002.

MAMAN, David *et al.* Gender Differences in Immune Reconstitution: A Multicentric Cohort Analysis in Sub-Saharan Africa. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, p. e31078, 17 fev. 2012.

MANGAL, Tara D. *et al.* Determinants of survival of people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in Brazil 2006–2015. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 19, n. 1, 28 fev. 2019.

MANTOVANI, Alberto *et al.* Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 778–795, abr. 2019.

MARKOWITZ, Martin *et al.* Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. **The Lancet HIV**, v. 4, n. 8, p. e331–e340, 1 ago. 2017.

MARTONIK, Diana *et al.* The Role of Th17 Response in COVID-19. **Cells**, v. 10, n. 6, p. 1550, 19 jun. 2021.

MARZIALI, Megan E. *et al.* Physical Distancing in COVID-19 May Exacerbate Experiences of Social Isolation among People Living with HIV. **AIDS and Behavior**, v. 24, n. 8, p. 2250–2252, ago. 2020.

MASENGA, Sepiso K. *et al.* HIV–Host Cell Interactions. **Cells**, v. 12, n. 10, p. 1351, 9 maio 2023.

MASKEW, Mhairi *et al.* Gender Differences in Mortality and CD4 Count Response Among Virally Suppressed HIV-Positive Patients. **Journal of Women’s Health**, v. 22, n. 2, p. 113–120, fev. 2013.

MATHEZ, D. *et al.* Reductions in viral load and increases in T lymphocyte numbers in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection treated with zidovudine and zalcitabine triple therapy. **Antiviral Therapy**, v. 2, n. 3, p. 175–183, jul. 1997.

MATTHEWS, Randolph P. *et al.* Safety and pharmacokinetics of islatravir subdermal implant for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 10, p. 1712–1717, out. 2021.

MAYER, Kenneth H. *et al.* The persistent and evolving HIV epidemic in American men who have sex with men. **The Lancet**, v. 397, n. 10279, p. 1116–1126, mar. 2021.

MAYER, Kenneth H.; ALLAN-BLITZ, Lao-Tzu. Post-exposure prophylaxis to prevent HIV: new drugs, new approaches, and more questions. **The lancet. HIV**, v. 10, n. 12, p. e816–e824, dez. 2023.

MAZZUTI, Laura; TURRIZIANI, Ombretta; MEZZAROMA, Ivano. The Many Faces of Immune Activation in HIV-1 Infection: A Multifactorial Interconnection. **Biomedicines**, v. 11, n. 1, p. 159, jan. 2023.

MCCOMSEY, Grace A. *et al.* Real-World Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-1 Patients Across the United States. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 9, p. 4961–4974, set. 2021.

MCCUTCHEON, Keir *et al.* Cardiac and Renal Comorbidities in Aging People Living With HIV. *Circulation Research*, [S.L.], v. 134, n. 11, p. 1636-1660, 24 maio 2024.

MCKAY, Emily *et al.* How the COVID-19 Pandemic Influenced HIV Care: Are We Prepared Enough for Future Pandemics? An Assessment of Factors Influencing Access, Utilization, Affordability, and Motivation to Engage with HIV Services amongst African, Caribbean, and Black Women. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 11, p. 6051, 5 jun. 2023.

MCMICHAEL, Andrew J. *et al.* The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 1, p. 11–23, jan. 2010.

MCMICHAEL, Andrew J.; ROWLAND-JONES, Sarah L. Cellular immune responses to HIV. **Nature**, v. 410, n. 6831, p. 980–987, abr. 2001.

MDEGE, Noreen D. *et al.* Tobacco use among people living with HIV: analysis of data from Demographic and Health Surveys from 28 low-income and middle-income countries. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 6, p. e578–e592, jun. 2017.

MILES, Brodie *et al.* Follicular regulatory T cells impair follicular T helper cells in HIV and SIV infection. **Nature Communications**, v. 6, n. 1, p. 8608, 20 out. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2024**. Brasília-DF: Draurio Barreira, 2024.

MODABBER, Zahra *et al.* TIM-3 as a potential exhaustion marker in CD4<sup>+</sup> T cells of COVID-19 patients. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 9, n. 4, p. 1707–1715, dez. 2021.

MOHAMMED, Rebar N. *et al.* A comprehensive review about immune responses and exhaustion during coronavirus disease (COVID-19). **Cell Communication and Signaling**, v. 20, n. 1, p. 79, 2 jun. 2022.

MOIR, Susan; FAUCI, Anthony S. B-cell responses to HIV infection. **Immunological Reviews**, v. 275, n. 1, p. 33–48, jan. 2017.

MOLINA, Jean-Michel *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 23, p. 2237–2246, 3 dez. 2015.

MOLINA, Jean-Michel *et al.* Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. **The lancet. HIV**, v. 9, n. 8, p. e554–e562, ago. 2022.

MOLINOS-ALBERT, Luis M. *et al.* Transient viral exposure drives functionally-coordinated humoral immune responses in HIV-1 post-treatment controllers. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1944, 11 abr. 2022.

MONROE, Kathryn M. *et al.* IFI16 DNA Sensor Is Required for Death of Lymphoid CD4 T Cells Abortively Infected with HIV. **Science**, v. 343, n. 6169, p. 428–432, 24 jan. 2014.

MONTANER, Julio S. G. *et al.* A Randomized, Double-blind Trial Comparing Combinations of Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for HIV-Infected Patients: The INCAS Trial. **JAMA**, v. 279, n. 12, p. 930, 25 mar. 1998.

MONTANI, David *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **European Respiratory Review**, v. 31, n. 163, p. 210185, 31 mar. 2022.

MOUREZ, Thomas; SIMON, François; PLANTIER, Jean-Christophe. Non-M Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 3, p. 448–461, jul. 2013.

MURCHU, Eamon O. *et al.* Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. **BMJ Open**, v. 12, n. 5, p. e048478, 1 maio 2022.

MUZNY, Christina A. *et al.* State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. **Journal of Clinical Microbiology**, p. e00837-22, 18 maio 2023.

MYLONAKIS, Eleftherios *et al.* Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. **The American Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 109, n. 7, p. 568-576, nov. 2000.

NAIF, Hassan M. Pathogenesis of HIV Infection. **Infectious Disease Reports**, v. 5, n. Suppl 1, p. e6, 6 jun. 2013.

NAIR, Gonasagrie *et al.* Adherence, safety, and choice of the monthly dapivirine vaginal ring or oral emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis among African adolescent girls and young women: a randomised, open-label, crossover trial. **The lancet. HIV**, v. 10, n. 12, p. e779–e789, dez. 2023.

NAPODANO, Cecilia *et al.* NLRP3 Inflammasome Involvement in Heart, Liver, and Lung Diseases—A Lesson from Cytokine Storm Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16556, 21 nov. 2023.

NASCIMENTO, Dilene Raimundo do. **As Pestes do século XX: tuberculose e Aids no Brasil, uma história comparada**. [S.l.]: Editora FIOCRUZ, 2005.

NDHLOVU, Zaza M. *et al.* Magnitude and Kinetics of CD8+ T Cell Activation during Hyperacute HIV Infection Impact Viral Set Point. **Immunity**, v. 43, n. 3, p. 591–604, set. 2015.

NEL, Annalene *et al.* Safety, adherence, and HIV-1 seroconversion among women using the dapivirine vaginal ring (DREAM): an open-label, extension study. **The lancet. HIV**, v. 8, n. 2, p. e77–e86, fev. 2021.

NGUYEN, Nam V.; TRAN, James T.; SANCHEZ, David Jesse. HIV blocks Type I IFN signaling through disruption of STAT1 phosphorylation. **Innate Immunity**, v. 24, n. 8, p. 490–500, nov. 2018.

NITSOTOLIS, Thomas *et al.* Comparison of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) and Protease-Boosted Inhibitors (PIs) on the Reduction in Chronic Immune Activation in a Virally Suppressed, Mainly Male Population Living with HIV (PLWH). **Medicina**, v. 60, n. 2, p. 331, 15 fev. 2024.

NOTO, Alessandra *et al.* The deficiency in Th2-like Tfh cells affects the maturation and quality of HIV-specific B cell response in viremic infection. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 960120, 24 ago. 2022.

NOVELLI, Sophie *et al.* Persistence of monocyte activation under treatment in people followed since acute HIV-1 infection relative to participants at high or low risk of HIV infection. **eBioMedicine**, v. 62, 1 dez. 2020.

NUNBERG, J. H. *et al.* Viral resistance to human immunodeficiency virus type 1-specific pyridinone reverse transcriptase inhibitors. **Journal of Virology**, v. 65, n. 9, p. 4887, set. 1991.

OGUNTIBEJU, Oluwafemi O. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. **HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)**, v. 4, p. 117–124, 6 ago. 2012.

OKOLI, Chinyere *et al.* Undetectable equals untransmittable (U = U): awareness and associations with health outcomes among people living with HIV in 25 countries. **Sexually Transmitted Infections**, v. 97, n. 1, p. 18–26, fev. 2021.

OPSTEEN, Skye *et al.* Impact of Chronic HIV Infection on Acute Immune Responses to SARS-CoV-2. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 96, n. 1, p. 92–100, 1 maio 2024.

ORSI, Ana Tereza *et al.* Lipoatrophy in patients with AIDS: treatment with polymethylmethacrylate in Amazonas, Brazil. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 10, p. 1255–1258, out. 2011.

OTTO, Ashley O. *et al.* Hepatotoxicity of Contemporary Antiretroviral Drugs: A Review and Evaluation of Published Clinical Data. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1263, maio 2021.

- PAIM, Ana C.; BADLEY, Andrew D.; CUMMINS, Nathan W. Mechanisms of Human Immunodeficiency Virus-Associated Lymphocyte Regulated Cell Death. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 36, n. 2, p. 101–115, 1 fev. 2020.
- PAN, Yuhong *et al.* Pyroptosis in development, inflammation and disease. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 991044, 16 set. 2022.
- PANDIYAN, Pushpa *et al.* Mucosal Regulatory T Cells and T Helper 17 Cells in HIV-Associated Immune Activation. **Frontiers in Immunology**, v. 7, 20 jun. 2016.
- PARACKOVA, Zuzana *et al.* Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 109, n. 1, p. 73–76, 1 jan. 2021.
- PARCZEWSKI, Miłosz; ROCKSTROH, Jürgen K. Late HIV diagnosis: Where we stand and the way forward. **HIV Medicine**, v. 23, n. 11, p. 1115–1117, 2022.
- PARKER, Richard G.; BARBOSA, Regina Maria. **Sexualidades brasileiras**. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1996.
- PATEL, Pragna *et al.* Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. **AIDS**, v. 28, n. 10, p. 1509–1519, 19 jun. 2014.
- PEETERS, Martine *et al.* Chapter 29 - Origin and Emergence of HIV/AIDS. In: TIBAYRENC, Michel (Org.). **Genetics and Evolution of Infectious Diseases (Third Edition)**. [S.l.]: Elsevier, 2024. p. 811–839.
- PELLOWSKI, Jennifer A. *et al.* A pandemic of the poor: Social disadvantage and the U.S. HIV epidemic. **American Psychologist**, v. 68, n. 4, p. 197–209, maio 2013.
- PERCARIO, Zulema *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Nef activates STAT3 in primary human monocyte/macrophages through the release of soluble factors: involvement of Nef domains interacting with the cell endocytotic machinery. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 74, n. 5, p. 821–832, 1 nov. 2003.
- PÉREZ, Paula Soledad *et al.* Extracellular vesicles and chronic inflammation during HIV infection. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 8, n. 1, dez. 2019.

PIJLS, Bart G et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. **BMJ Open**, [S.L.], v. 11, n. 1, jan. 2021.

PIMENTEL, Eduarda. **SES-PE divulga Informe Epidemiológico 2024 sobre HIV/AIDS no estado. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco**, 2 dez. 2024. Disponível em: <<https://portal.saude.pe.gov.br/ses-pe-divulga-informe-epidemiologico-2024-sobre-hiv-aids-no-estado/>>. Acesso em: 14 jan. 2025

PINTO, Rogério M.; PARK, Sunggeun. COVID-19 Pandemic Disrupts HIV Continuum of Care and Prevention: Implications for Research and Practice Concerning Community-Based Organizations and Frontline Providers. **AIDS and Behavior**, v. 24, n. 9, p. 2486–2489, set. 2020.

PITCHENIK, A. E. *et al.* Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state. **Annals of Internal Medicine**, v. 98, n. 3, p. 277–284, mar. 1983.

POTEAT, Tonia *et al.* Improving the HIV response for transgender populations: evidence to inform action. **Journal of the International AIDS Society**, v. 25, n. S5, p. e25993, out. 2022.

POTEAT, Tonia C. *et al.* Evidence for action: a call for the global HIV response to address the needs of transgender populations. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 3Suppl 2, p. 21193, 17 jul. 2016.

POTEAT, Tonia; WIRTZ, Andrea L.; REISNER, Sari. Strategies for engaging transgender populations in HIV prevention and care. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 14, n. 5, p. 393–400, set. 2019.

POTERE, Nicola *et al.* Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in COVID-19: Pathogenetic and therapeutic implications. **eBioMedicine**, v. 85, p. 104299, nov. 2022.

PRESTILEO, Tullio *et al.* From Undetectable Equals Untransmittable (U=U) to Breastfeeding: Is the Jump Short? **Infectious Disease Reports**, v. 14, n. 2, p. 220–227, 25 mar. 2022.

PRODGER, Jessica L. *et al.* Penile bacteria associated with HIV seroconversion, inflammation, and immune cells. **JCI Insight**, v. 6, n. 8, p. e147363, 22 abr. 2021.



PURCELL, David W. Forty Years of HIV: The Intersection of Laws, Stigma, and Sexual Behavior and Identity. **American Journal of Public Health**, v. 111, n. 7, p. 1231–1233, jul. 2021.

QIN, Rundong *et al.* Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 64, n. 1, p. 33–65, 18 jan. 2022.

QU, Di *et al.* The variances of Sp1 and NF- $\kappa$ B elements correlate with the greater capacity of Chinese HIV-1 B'-LTR for driving gene expression. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 34532, 4 out. 2016.

QUINTAS, Rodrigo C. S. *et al.* Treatment of facial lipoatrophy with polymethylmethacrylate among patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): impact on the quality of life. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 4, p. 497–502, abr. 2014.

RAMDAS, Pavitra *et al.* From Entry to Egress: Strategic Exploitation of the Cellular Processes by HIV-1. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 4 dez. 2020.

RAO, Amrita *et al.* HIV-related data among key populations to inform evidence-based responses: protocol of a systematic review. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, p. 220, 3 dez. 2018.

RHA, Min-Seok; SHIN, Eui-Cheol. Activation or exhaustion of CD8<sup>+</sup> T cells in patients with COVID-19. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, n. 10, p. 2325–2333, out. 2021.

RHEINHEIMER, Jakeline *et al.* Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. **Metabolism**, v. 74, p. 1–9, set. 2017.

RICE, Dylan R.; HUDSON, Sa-kiera T. J.; NOLL, Nicole E. Gay = STIs? Exploring gay and lesbian sexual health stereotypes and their implications for prejudice and discrimination. **European Journal of Social Psychology**, v. 52, n. 2, p. 326–341, 1 mar. 2022.

ROBBINS, Taylor *et al.* AIDS or HIV Education and Sexual Behaviors Among Adolescent Sexual Minority Males: National HIV Behavioral Surveillance, 3 U.S. Cities, 2015. **AIDS Education and Prevention**, v. 35, n. 3, p. 201–212, jun. 2023.

RODGER, Alison J. *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. **JAMA**, v. 316, n. 2, p. 171, 12 jul. 2016.

RODRIGUES, Silvia Sant'Ana *et al.* Demographic, socioeconomic, and health structure factors associated with the use of HIV pre-exposure prophylaxis in Brazil: A nationwide ecological study. **International Journal of STD & AIDS**, v. 35, n. 9, p. 721–726, ago. 2024.

RODRIGUES, Tamara S. *et al.* Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 3, p. e20201707, 1 mar. 2021.

ROGERS, Ajeh *et al.* COVID-19 associated changes in HIV service delivery over time in Central Africa: Results from facility surveys during the first and second waves of the pandemic. **PLOS ONE**, v. 17, n. 11, p. e0275429, 30 nov. 2022.

RON, Raquel *et al.* CD4/CD8 Ratio During Human Immunodeficiency Virus Treatment: Time for Routine Monitoring? **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 9, p. 1688–1696, 3 maio 2023.

ROSENBERG, Nora E. *et al.* Detection of Acute HIV Infection: A Field Evaluation of the Determine® HIV-1/2 Ag/Ab Combo Test. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 4, p. 528–534, 15 fev. 2012.

ROTHENBERG, Richard *et al.* Survival with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 21, p. 1297–1302, 19 nov. 1987.

SABIN, Caroline A.; LUNDGREN, Jens D. The natural history of HIV infection: **Current Opinion in HIV and AIDS**, p. 1, maio 2013.

SACRISTÁN, Catarina *et al.* Chronic viral infection alters PD-1 locus subnuclear localization in cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells. **Cell Reports**, v. 43, n. 8, p. 114547, ago. 2024.

SALES, Thaís Lorena Souza *et al.* COVID-19 outcomes in people living with HIV: Peering through the waves. **Clinics**, v. 78, p. 100223, jan. 2023.

SANTOS, Lorrúan Alves Dos; GRANGEIRO, Alexandre; COUTO, Marcia Thereza. A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) entre homens que fazem sexo com homens:

comunicação, engajamento e redes sociais de pares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 10, p. 3923–3937, out. 2022.

SAÚDE, Ministério da. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

SAÚDE, Ministério da Saúde-Sec de Vigilância em. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. [S.l.]: Ms, 2018.

SCARSI, Kimberly K. *et al.* HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. **Drugs**, v. 80, n. 16, p. 1649–1676, nov. 2020.

SCHNEIDER, William M.; CHEVILLOTTE, Meike Dittmann; RICE, Charles M. Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses. **Annual Review of Immunology**, v. 32, n. 1, p. 513–545, 21 mar. 2014.

SCHUSTER, Mark A. *et al.* Perceived discrimination in clinical care in a nationally representative sample of HIV-infected adults receiving health care. **Journal of General Internal Medicine**, v. 20, n. 9, p. 807–813, 1 set. 2005.

SCULLY, Eileen; ALTER, Galit. NK Cells in HIV Disease. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 13, n. 2, p. 85–94, abr. 2016.

SERWADDA, D. *et al.* Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8460, p. 849–852, 19 out. 1985.

SETTE, Alessandro; CROTTY, Shane. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861–880, 18 fev. 2021.

SEWELL, Janey *et al.* Effectiveness of interventions aimed at reducing HIV acquisition and transmission among gay and bisexual men who have sex with men (GBMSM) in high income settings: A systematic review. **PLOS ONE**, v. 17, n. 10, p. e0276209, 19 out. 2022.

SHAFIEE, Hadi *et al.* Emerging Technologies for Point-of-Care Management of HIV Infection. **Annual Review of Medicine**, v. 66, n. 1, p. 387–405, 14 jan. 2015.

SHAH, Kinjal *et al.* T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–26, 13 dez. 2021.

SHAKIBA, Mehrnoush Hadaddzadeh *et al.* Lung T cell response in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1108716, 16 fev. 2023.

SHAROV, Konstantin S. HIV/SARS-CoV-2 co-infection: T cell profile, cytokine dynamics and role of exhausted lymphocytes. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 102, p. 163–169, jan. 2021.

SHAW, George M.; HUNTER, Eric. HIV Transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 11, p. a006965, 11 jan. 2012.

SHEN, Sikou; SHAO, Yina; LI, Chenghua. Different types of cell death and their shift in shaping disease. **Cell Death Discovery**, v. 9, n. 1, p. 284, 4 ago. 2023.

SHI, Yuting *et al.* The Role of Innate Immunity in Natural Elite Controllers of HIV-1 Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 780922, 8 fev. 2022.

SHIN, Haina *et al.* A Role for the Transcriptional Repressor Blimp-1 in CD8+ T Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection. **Immunity**, v. 31, n. 2, p. 309–320, ago. 2009.

SHIN, Young Hyun; PARK, Chul Min; YOON, Cheol-Hee. An Overview of Human Immunodeficiency Virus-1 Antiretroviral Drugs: General Principles and Current Status. **Infection & Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 29–45, mar. 2021.

SIEVERS, Benjamin L. *et al.* SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the “goldilocks”. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 21, n. 2, p. 171–183, 20 nov. 2023.

SILVA, Camila Meirelles S. *et al.* Gasdermin-D activation by SARS-CoV-2 triggers NET and mediate COVID-19 immunopathology. **Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 206, dez. 2022a.

SILVA, Marcos Jessé Abrahão *et al.* Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1001198, 10 out. 2022b.

SMALLWOOD, Megan *et al.* Evaluation of a Rapid Point of Care Test for Detecting Acute and Established HIV Infection, and Examining the Role of Study Quality on Diagnostic Accuracy: A Bayesian Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. e0149592, 18 fev. 2016.

SNYDER, Leslie B.; ROUSE, Ruby A. The Media Can Have More Than an Impersonal Impact: The Case of AIDS Risk Perceptions and Behavior. **Health Communication**, 1 abr. 1995.

SOLLBERGER, Gabriel *et al.* Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps. **Science Immunology**, v. 3, n. 26, p. eaar6689, 3 ago. 2018.

SOLTANI-ZANGBAR, Mohammad Sadegh *et al.* SARS-CoV2 infection induce miR-155 expression and skewed Th17/Treg balance by changing SOCS1 level: A clinical study. **Cytokine**, v. 169, p. 156248, set. 2023.

SOUSA FILHO, J. Firmino De *et al.* Association of urban inequality and income segregation with COVID-19 mortality in Brazil. **PLOS ONE**, v. 17, n. 11, p. e0277441, 15 nov. 2022.

SOUSA, João Dinis *et al.* Newly Discovered Archival Data Show Coincidence of a Peak of Sexually Transmitted Diseases with the Early Epicenter of Pandemic HIV-1. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1701, set. 2021.

SOUSA, João Dinis; MÜLLER, Viktor; VANDAMME, Anne-Mieke. The Epidemic Emergence of HIV: What Novel Enabling Factors Were Involved? **Future Virology**, v. 12, n. 11, p. 685–707, nov. 2017.

SOUZA, Daniele *et al.* Reports on a book with situations of stigma/discrimination of People Living With HIV/ AIDS in Brazil. **Saúde em Debate**, 20 mar. 2023.

SQUIRES, Kathleen *et al.* Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. **The Lancet HIV**, v. 3, n. 9, p. e410–e420, 1 set. 2016.

SSENTONGO, Paddy *et al.* Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 6283, 18 mar. 2021.

STANGL, Anne L. *et al.* Removing the societal and legal impediments to the HIV response: An evidence-based framework for 2025 and beyond. **PLOS ONE**, v. 17, n. 2, p. e0264249, 22 fev. 2022.

STEPHENSON, Hn; HERZIG, A.; ZYCHLINSKY, A. Beyond the grave: When is cell death critical for immunity to infection? **Current Opinion in Immunology**, v. 38, p. 59–66, fev. 2016.

STIPP, HORST; KERR, DENNIS. DETERMINANTS OF PUBLIC OPINION ABOUT AIDS. **Public Opinion Quarterly**, v. 53, n. 1, p. 98–106, 1 jan. 1989.

SULLIVAN, Patrick S. *et al.* Successes and challenges of HIV prevention in men who have sex with men. **The Lancet**, v. 380, n. 9839, p. 388–399, 28 jul. 2012.

SUN, Xiao *et al.* SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1. **Cell Death & Differentiation**, v. 29, n. 6, p. 1240–1254, jun. 2022.

SWIECKI, Melissa; COLONNA, Marco. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. **Immunological Reviews**, v. 234, n. 1, p. 142–162, mar. 2010.

TALIC, Stella *et al.* Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, p. e068302, 17 nov. 2021.

TAN, Yixin *et al.* Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 1, p. 153, 3 maio 2021.

TAY, Matthew Zirui *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, jun. 2020.

TIEN, Phyllis C. *et al.* Inflammation and Mortality in HIV-Infected Adults: Analysis of the FRAM Study Cohort. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 55, n. 3, p. 316–322, 1 nov. 2010.

TITTLE, Victoria *et al.* Complex PrEP: the factors requiring consultant-led review of PrEP users. **Sexually Transmitted Infections**, v. 98, n. 8, p. 595–598, dez. 2022.

TOLEDO, Lidiane da Silveira Gouvea *et al.* Barriers and facilitators for HIV rapid testing among transgender women and gay and other men who have sex with men in Brazil: A scoping review. **Global Public Health**, v. 19, n. 1, p. 2360982, 31 dez. 2024.

TOLOMEO, Manlio; CASCIO, Antonio. The Complex Dysregulations of CD4 T Cell Subtypes in HIV Infection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7512, 9 jul. 2024.

TORIBIO, Mabel et al. Effects of Integrase Inhibitor–Based ART on the NLRP3 Inflammasome Among ART-Naïve People With HIV. *Open Forum Infectious Diseases*, [S.L.], v. 7, n. 10, 29 set. 2020.

TORRES, Thiago S. *et al.* A call to improve understanding of Undetectable equals Untransmittable (U = U) in Brazil: a web-based survey. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 11, p. e25630, nov. 2020.

TORRES, Thiago S. *et al.* Impact of COVID-19 Pandemic on Sexual Minority Populations in Brazil: An Analysis of Social/Racial Disparities in Maintaining Social Distancing and a Description of Sexual Behavior. **AIDS and Behavior**, v. 25, n. 1, p. 73–84, jan. 2021.

TORRES, Thiago Silva *et al.* Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 324–331, maio 2013.

TSAI, Ming-Hsun; PAI, Li-Mei; LEE, Chien-Kuo. Fine-Tuning of Type I Interferon Response by STAT3. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1448, 26 jun. 2019.

TSENG, Alice; SEET, Jason; PHILLIPS, Elizabeth J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 2, p. 182–194, fev. 2015.

UNAIDS (ORG.). **AIDS epidemic update: December 2004**. Geneva: UNAIDS, 2004.

UNAIDS. **Global AIDS Monitoring 2019: Indicators for Monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS**. Erscheinungsort nicht ermittelbar: United Nations, 2019.

UNAIDS. **World AIDS Day Report 2020: Prevailing Against Pandemics by Putting People at the Centre**. Erscheinungsort nicht ermittelbar: United Nations, 2020.

UNAIDS. **World AIDS Day Report 2021: Unequal, Unprepared, Under Threat: Why Bold Action Against Inequalities Is Needed to End AIDS, Stop COVID-19 and Prepare for Future Pandemics**. Erscheinungsort nicht ermittelbar: United Nations, 2021.

UNAIDS. **In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022**. Erscheinungsort nicht ermittelbar: United Nations, 2022.

UNAIDS. **The urgency of now: AIDS at a crossroads**. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2024.

UNTERMAN, Avraham *et al.* Single-cell multi-omics reveals dyssynchrony of the innate and adaptive immune system in progressive COVID-19. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 440, 21 jan. 2022.

VAN DEN BERG, Daan F.; TE VELDE, Anje A. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1580, 26 jun. 2020.

VAN HEUVERSWYN, Fran *et al.* SIV infection in wild gorillas. **Nature**, v. 444, n. 7116, p. 164–164, nov. 2006.

VAN SANTEN, Daniela K. *et al.* Comprehensive needle and syringe program and opioid agonist therapy reduce HIV and hepatitis c virus acquisition among people who inject drugs in different settings: A pooled analysis of emulated trials. **Addiction**, v. 118, n. 6, p. 1116–1126, jun. 2023.

VAZQUEZ-ALEJO, Elena *et al.* Persistent Exhausted T-Cell Immunity after Severe COVID-19: 6-Month Evaluation in a Prospective Observational Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 10, p. 3539, 18 maio 2023.

VAZQUEZ-ALEJO, Elena *et al.* Deciphering long-term immune effects of HIV-1/SARS-CoV-2 co-infection: a longitudinal study. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 214, n. 1, p. 4, dez. 2025.

VÁZQUEZ-CASTELLANOS, Jorge F. *et al.* Interplay between gut microbiota metabolism and inflammation in HIV infection. **The ISME Journal**, v. 12, n. 8, p. 1964–1976, 1 ago. 2018.

VELLA, Stefano *et al.* The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. **AIDS**, v. 26, n. 10, p. 1231–1241, 19 jun. 2012.

VIDAL, Nicole *et al.* Unprecedented Degree of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Group M Genetic Diversity in the Democratic Republic of Congo Suggests that the



HIV-1 Pandemic Originated in Central Africa. **Journal of Virology**, v. 74, n. 22, p. 10498–10507, 15 nov. 2000.

VIDYA VIJAYAN, K. K. *et al.* Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 580, 23 maio 2017.

VILLABONA-ARENAS, Christian Julian *et al.* HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 36, p. 210–216, 1 dez. 2015.

VILLACAMPA, Alicia *et al.* SARS-CoV-2 S protein activates NLRP3 inflammasome and deregulates coagulation factors in endothelial and immune cells. **Cell Communication and Signaling**, v. 22, n. 1, p. 38, 15 jan. 2024.

VISSEAU, B. *et al.* Hiv-2 molecular epidemiology. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 46, p. 233–240, 2016.

VUJKOVIC-CVIJIN, I. *et al.* HIV-associated gut dysbiosis is independent of sexual practice and correlates with noncommunicable diseases. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 2448, 15 maio 2020.

WANG, Shaohui *et al.* Cell death pathways: molecular mechanisms and therapeutic targets for cancer. **MedComm**, v. 5, n. 9, p. e693, set. 2024.

WATERFIELD, Kristie C. *et al.* Consequences of COVID-19 crisis for persons with HIV: the impact of social determinants of health. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 299, dez. 2021.

WEBER, Irene T.; WANG, Yuan-Fang; HARRISON, Robert W.. HIV Protease: historical perspective and current research. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 839-0, 6 maio 2021.

WELLER, Susan C. A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. **Social Science & Medicine**, v. 36, n. 12, p. 1635–1644, 1 jun. 1993.

WERTHEIM, Joel O.; WOROBEY, Michael. Dating the Age of the SIV Lineages That Gave Rise to HIV-1 and HIV-2. **PLoS Computational Biology**, v. 5, n. 5, p. e1000377, 1 maio 2009.

What to call the AIDS virus? **Nature**, v. 321, n. 6065, p. 10–10, maio 1986.

WHITESIDE, Yohance *et al.* Factors driving decisions in the use of HIV pre-exposure prophylaxis: a real-world study in the United States. **HIV Research & Clinical Practice**, v. 25, n. 1, p. 2382552, 31 dez. 2024.

WHO. **Special Programme on AIDS: Strategies and Structure Projected Needs**. [S.l.]: The Organization, 1987.

WHO. **Consolidated Guidelines on HIV, Viral Hepatitis and STI Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations**. 1st ed ed. Geneva: World Health Organization, 2022.

WILK, Aaron J. *et al.* A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1070–1076, jul. 2020.

WILLIAMS, Aurelia *et al.* The Th1/Th2/Th17 cytokine profile of HIV-infected individuals: A multivariate cytokinomics approach. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 521–526, fev. 2013.

WILLIAMS, Ifor R.; OWEN, Robert L. M Cells. *In*: **Mucosal Immunology**. [S.l.]: Elsevier, 2015. p. 211–229.

WINWOOD, Jordan J. *et al.* Exploring the Social Impacts of the COVID-19 Pandemic on People Living with HIV (PLHIV): A Scoping Review. **AIDS and Behavior**, v. 25, n. 12, p. 4125–4140, dez. 2021.

WONDERLICH, Elizabeth R. *et al.* Effector memory differentiation increases detection of replication-competent HIV-1 in resting CD4<sup>+</sup> T cells from virally suppressed individuals. **PLOS Pathogens**, v. 15, n. 10, p. e1008074, 14 out. 2019.

WOROBAY, Michael *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. **Nature**, v. 455, n. 7213, p. 661–664, out. 2008.

WOROBAY, Michael *et al.* 1970s and ‘Patient 0’ HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. **Nature**, v. 539, n. 7627, p. 98–101, nov. 2016.

YATES, Andrew *et al.* Understanding the Slow Depletion of Memory CD4<sup>+</sup> T Cells in HIV Infection. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 5, p. e177, maio 2007.

- YIN, Maureen *et al.* NLRP3, the inflammasome and COVID-19 infection. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 116, n. 7, p. 502–507, 28 jul. 2023.
- YU, Pian *et al.* Pyroptosis: mechanisms and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 128, 29 mar. 2021.
- YUAN, Junying; OFENGEIM, Dimitry. A guide to cell death pathways. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 5, p. 379–395, maio 2024.
- ZANZA, Christian *et al.* Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 18 jan. 2022.
- ZELLER, Janice M.; MCCAIN, Nancy L.; SWANSON, Barbara. Immunological and virological markers of HIV-disease progression. **Journal of the Association of Nurses in AIDS Care**, v. 7, n. 1, p. 15–27, jan. 1996.
- ZENG, Ming; HAASE, Ashley T.; SCHACKER, Timothy W. Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: life or death for T cells. **Trends in Immunology**, v. 33, n. 6, p. 306–314, jun. 2012.
- ZHANG, Chao *et al.* NLRP3 inflammasome induces CD4<sup>+</sup> T cell loss in chronically HIV-1–infected patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 6, p. e138861, 15 mar. 2021.
- ZHANG, Hongliang *et al.* Inflammasomes cross-talk with lymphocytes to connect the innate and adaptive immune response. **Journal of Advanced Research**, v. 54, p. 181–193, dez. 2023.
- ZHANG, Huan-Ping *et al.* Recent developments in the immunopathology of COVID-19. **Allergy**, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 369–388, 5 dez. 2022.
- ZHANG, Jian *et al.* Epithelial Gasdermin D shapes the host-microbial interface by driving mucus layer formation. **Science Immunology**, v. 7, n. 68, p. eabk2092, 18 fev. 2022.
- ZHAO, Fang; LU, Hongzhou. Renal safety of tenofovir alafenamide-based antiretroviral therapy in people with HIV: A mini-review. **BioScience Trends**, v. 18, n. 2, p. 141–152, 30 abr. 2024.

ZHAO, Qianwen *et al.* The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1915–1921, out. 2020.

ZHENG, Dongdong *et al.* ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1039241, 1 nov. 2022.

ZHENG, Hong-Yi *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, n. 5, p. 541–543, maio 2020.

ZHU, Jian *et al.* NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin. **Molecular Medicine Reports**, 13 jun. 2019.

ZHU, Linnan *et al.* Single-Cell Sequencing of Peripheral Mononuclear Cells Reveals Distinct Immune Response Landscapes of COVID-19 and Influenza Patients. **Immunity**, v. 53, n. 3, p. 685- 696.e3, set. 2020.

ZICARI, Sonia *et al.* Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. **Viruses**, v. 11, n. 3, p. 200, 27 fev. 2019.

ZUCOLOTO, Graziela Ferrero *et al.* **Gastos governamentais com antirretrovirais no Brasil e seus principais determinantes.** , 10 jul. 2023. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/6303/version/6677>>. Acesso em: 12 fev. 2025

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

CENTRO INTEGRADO DE  
SAÚDE AMAURY DE  
MEDEIROS - CISAM/UPE.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Investigação e mapeamento imunológico de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV 2 (COVID-19)

**Pesquisador:** Cristiane Moutinho Lagos de Melo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 30332120.8.3001.5191

**Instituição Proponente:** Universidade de Pernambuco

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.208.047

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta da CONEP de Emenda ao projeto original para a inclusão de mais um local para coleta de dados, solicitando a inserção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco como Instituição Coparticipante da Pesquisa. No referido Hospital serão realizadas as coletas sanguíneas dos pacientes acometidos pela COVID-19.

As informações contidas nos campos Apresentação do Projeto, Objetivo da Pesquisa e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas do arquivo Pareceres, a partir das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil em 31/07/2020.

#### RESUMO

Até o momento, os achados e investigações imunológicas a respeito da COVID-19 ainda são muito preliminares para tirar conclusões necessárias para o desenvolvimento de medicamentos e possíveis métodos de tratamento contra o SARS-CoV 2. Dos achados relacionados com a doença, estudos demonstraram um aumento no total de neutrófilos (38%), reduzindo o total de linfócitos (35%), um aumento da IL-6 sérica (52%) e um aumento da proteína c - reativa (84%), dos 99 pacientes analisados (Zhou et al., 2020). Esses resultados são ratificados por Tan et al. (2020) e Huang et al. (2020), onde foi possível observar que os pacientes que necessitaram de terapia intensiva devido a doença, apresentaram o aumento de citocinas como IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP -1A e TNF $\alpha$ . Alguns estudos identificaram um quadro de leucopenia associada a

**Endereço:** Rua Visconde de Manguape, s/nº 1º andar

**Bairro:** Encruzilhada

**CEP:** 52.030-010

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3182-7738

**Fax:** (81)3182-7738

**E-mail:** cep.cisam@upe.br

## CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS - CISAM/UPE.



Continuação do Parecer: 4.286.047

alguns pacientes infectados com SARS-CoV 2 (Li et al., 2020). Nesse sentido, este estudo se propõe a fazer um mapeamento imunológico em pacientes infectados, a fim de contribuir com a comunidade científica, que busca incessantemente por alternativas de possíveis marcadores imunológicos para o diagnóstico e tratamento da doença, que possam contribuir para a sobrevivência dos infectados mesmo nos casos mais graves, além no desenvolvimento de vacinas para a imunização da população mundial, visto que a pandemia está tomando proporções preocupantes, na saúde e refletindo consequentemente na economia dos países atingidos pela doença. Além disso, visamos contribuir com mais informações a respeito do perfil imunológico da COVID-19, que será essencial para o desenvolvimento de ações como esta, que podem ser uma ferramenta eficaz e de fácil aplicabilidade nos Sistemas de Saúde do Brasil e do mundo.

### HIPÓTESE

Fatores imunológicos são ferramentas de diagnóstico tanto para identificação da severidade da doença quanto para mapeamento de vigilância sanitária.

### METODOLOGIA

**Local do estudo e considerações éticas** A pesquisa será realizada pela equipe do Laboratório de Análises Imunológicas e Antitumorais do Departamento de Antibióticos da UFPE em parceria com a demanda de ações do Laboratório Central do Estado de Pernambuco (LACEN-PE). A parceria faz parte dos esforços entre governo estadual, UFPE e IAM-FIOCRUZ, na busca pelo diagnóstico confirmatório dos casos em Pernambuco. Uma parte da genotipagem viral será realizada no Laboratório de Estudos Moleculares e Terapias Experimentais, do Departamento de Genética, UFPE e a parte imunológica será realizada por nossa equipe. É provável a utilização do NB3 tanto do Laboratório de Imunopatologia Keizo Assami – LIKA (o qual precisará passar por adequações), quanto do próprio LACEN, mas essas informações ainda não foram confirmadas. A logística de processamento das amostras ainda não está definida, mas em processo de planejamento junto à Secretaria Estadual de Saúde, o qual está prevista para o mês de abril. No entanto, a aprovação desse projeto se faz urgente devido à chamada do governo para o atendimento imediato dos casos no estado de Pernambuco.

**4.2 Pacientes e análise amostral** A população analisada será composta por pacientes que apresentarem sintomas da doença, e que forem recebidos e diagnosticados pelas equipes de diagnóstico associados ao Sistema Único de Saúde do Estado de Pernambuco. A quantidade de amostras será admitida por conveniência, conforme surjam pacientes infectados durante todo o período da pandemia. O diagnóstico da COVID-19 será realizado com base na avaliação clínica e

**Endereço:** Rua Visconde de Mamanguape, s/nº 1º andar

**Bairro:** Encruzilhada

**CEP:** 52.030-010

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3182-7738

**Fax:** (81)3182-7738

**E-mail:** cep.cisam@upe.br

## CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS - CISAM/UPE.



Continuação do Parecer: 4.206.047

nos resultados laboratoriais de identificação do genótipo viral e a análise imunológica será feita com a utilização do soro e das células presentes no sangue coletado dos pacientes infectados. 4.3 Critérios de inclusão e exclusão Serão incluídos nesse estudo todos os pacientes positivos para COVID-19. Os grupos de pacientes imunodeprimidos ou em tratamento de doenças que promovem baixa resposta imunológica, deverão ser tratados como um segundo grupo à parte.

4.4 Dosagem das Citocinas, Quimiocinas e Imunoglobulinas Os soros coletados segundo item 4.2, passarão por ensaio de dosagem de citocinas, quimiocinas e imunoglobulinas. A avaliação será realizada utilizando o kit de citocinas humanas Th1/Th2/Th17 (Becton Dickinson Biosciences) para a detecção simultânea das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- e IFN-; o kit de quimiocinas humanas (Becton Dickinson Biosciences) para a detecção simultânea das quimiocinas CCL5, CCL2, CXCL8, CXCL9 e CXCL10 e o kit de imunoglobulinas humanas (Becton Dickinson Biosciences) para a detecção simultânea das imunoglobulinas IgG, IgG2, IgG3, IgG4, IgM e IgA. A medição das proteínas imunológicas será baseada na tecnologia de Cytometric Bead Array (CBA), todos os dados serão adquiridos na plataforma FACSCalibur (Becton Dickinson Biosciences) e processados através do software Cell Quest Pro (Becton Dickinson Biosciences). 4.5 Contagem e ativação de linfócitos As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) das amostras coletadas segundo item 4.2, passarão por ensaio de contagem e ativação de linfócitos. A avaliação será realizada através de imunofenotipagem para a detecção de linfócitos CD4, CD8, NK, CD14, FoxP3 e CD19 e avaliação das moléculas co-estimulatórias CD25, CD28, CD80, CD86 e CTLA-4.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse estudo todos os pacientes positivos para COVID-19. Os grupos de pacientes imunodeprimidos ou em tratamento de doenças que promovem baixa resposta imunológica, deverão ser tratados como um segundo grupo à parte.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do estudo pacientes negativos para COVID-19, mesmo que apresente outras síndromes respiratórias.

### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar o perfil imunológicos de pacientes diagnosticados com COVID-19, pelo Sistema Único de Saúde de Pernambuco.

#### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Endereço: Rua Visconde de Manguape, s/nº 1º andar

Bairro: Encruzilhada

CEP: 52.090-010

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3182-7738

Fax: (81)3182-7738

E-mail: cap.cisam@upe.br

**CENTRO INTEGRADO DE  
SAÚDE AMAURY DE  
MEDEIROS - CISAM/UPE.**



Continuação do Parecer: 4.206.047

- Traçar um perfil populacional dos pacientes envolvidos no estudo;  
Investigar o perfil de células (imunofenotipagem) e proteínas imunológicas (citocinas, quimiocinas, óxido nítrico e imunoglobulinas) produzidas no decorrer da manifestação da doença.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

Ocorrerá coleta de até 9 ml de sangue periférico através de um tubo adaptado a uma agulha, estéril e descartável. Esse procedimento é praticamente isento de risco, pois todo material utilizado é descartável, porém, poderá causar dor ou mancha vermelha (hematoma). Caso ocorra qualquer desconforto ou promoção de hematoma local o sujeito da pesquisa receberá ajuda da equipe de coleta através de cuidados paliativos.

**BENEFÍCIOS**

O estudo poderá fornecer outras ferramentas de diagnóstico e também servirá de subsídio para a fabricação de imunobiológicos no tratamento e prevenção da doença. Além disso, a identificação de anticorpos de fase recente e tardia da doença servirão de meios estatísticos para a Vigilância sanitária compreender a fase da doença no estado de Pernambuco.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de Emenda:

Emenda 01:

Inserção do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco como Instituição Coparticipante da Pesquisa. No referido Hospital serão realizadas as coletas sanguíneas dos pacientes acometidos pela COVID-19.

**INCLUSÃO DE CENTROS:**

- Universidade de Pernambuco

Tereza Cartaxo

**LISTA ATUALIZADA DE CENTROS:**

- Hospital das Clínicas de Pernambuco

Evônio de Barros Campelo Júnior;

- Universidade de Pernambuco

Tereza Cartaxo.

Endereço: Rua Visconde de Manguape, s/nº 1º andar

Bairro: Encruzilhada

CEP: 52.090-010

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3182-7738

Fax: (81)3182-7738

E-mail: [cap.cisam@upe.br](mailto:cap.cisam@upe.br)



**CENTRO INTEGRADO DE  
SAÚDE AMAURY DE  
MEDEIROS - CISAM/UPE.**



Continuação do Parecer: 4.206.047

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Descreveram:

A carta de anuência da instituição foi anexada à documentação exigida.

**Recomendações:**

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

Recomento anexar pareceres parcial e final a plataforma brasil

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, mediante observar protocolo completo e adequado e lero parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, que manifestou-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa, considero solicitação de pesquisadores APROVADA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, mediante observar protocolo completo e adequado e ler o parecer da CONEP, que manifestou-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa, considero solicitação de pesquisadores APROVADA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	justificativa_de_emenda.pdf	28/07/2020 12:01:38	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite
Outros	Carta_anuencia_HC.pdf	24/07/2020 13:09:20	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID19_Cristiane_Moulinho_ Evonio_HC.pdf	24/07/2020 13:07:37	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final_limpo.pdf	25/04/2020 20:01:16	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.pdf	25/04/2020 20:01:07	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	25/04/2020	Cristiane Moulinho	Aceite

Endereço: Rua Visconde de Manguape, s/nº 1º andar  
 Bairro: Encruzilhada CEP: 52.030-010  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)3182-7738 Fax: (81)3182-7738 E-mail: cep.cisam@upe.br

**CENTRO INTEGRADO DE  
SAÚDE AMAURY DE  
MEDEIROS - CISAM/UPE.**



Continuação do Parecer: 4.266.047

Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	19:59:59	Lagos de Melo	Aceite
Outros	carta_de_anuencia.pdf	29/03/2020 17:26:42	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite
Outros	Projeto_COVID19_termo_confidencialidade.pdf	29/03/2020 17:26:17	Cristiane Moulinho Lagos de Melo	Aceite

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 11 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:  
Sandra Trindade Low  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Visconde de Manguape, s/nº 1º andar  
**Bairro:** Encruzilhada **CEP:** 52.030-010  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)3182-7738 **Fax:** (81)3182-7738 **E-mail:** cep.cisam@upe.br

## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Investigação e mapeamento imunológico de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV 2 (COVID-19), que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Profa. Dra. Cristiane Moutinho Lagos de Melo, Av. Prof. Moraes Rego, s/n.º - Cidade Universitária - Recife - PE - CEP 50.670-420, fone: 2126.8866, e-mail: cristianemout@gmail.com.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da Pesquisa Investigação e mapeamento imunológico de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV 2 (COVID-19), a qual pretende analisar o perfil de resposta de defesa do organismo que o vírus SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, promove. Sua participação é necessária, pois, como portador da doença, o seu sangue será utilizado como controle positivo. Sua participação é voluntária e se dará através da permissão de coleta de até 9 ml de sangue periférico através de um tubo adaptado a uma agulha, estéril e descartável. Esse procedimento é praticamente isento de risco, pois todo material utilizado é descartável, porém, poderá causar dor ou mancha vermelha (hematoma). Caso ocorra qualquer desconforto ou promoção de hematoma local você receberá ajuda da equipe de coleta através de cuidados paliativos. O sangue será utilizado para a realização de identificação dos tipos de células sanguíneas que estão ativadas e das proteínas que ajudam na defesa do organismo, como os objetivos de: (i) verificar produção de citocinas, imunoglobulinas e quimiocinas (substâncias envolvidas no sistema de defesa contra doenças) e (ii) analisar a presença de marcadores de superfície celular (que identifica quais células são e se houve aumento ou diminuição da população de células). Todos os resultados dos marcadores sanguíneos serão comparados, com sua permissão, com o seu diagnóstico clínico constante em prontuário médico obtido junto ao hospital. Eventualmente, caso precisemos, iremos solicitar amostras de Swab suas e/ou nos bancos repositórios para identificação e investigação do tipo viral e confrontar com seus sinais clínicos para estudos de infectividade.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. As amostras sanguíneas coletadas nesta pesquisa serão processadas e ficarão armazenadas em freezer a -20°C, sob a responsabilidade do Profa. Dra. Cristiane Moutinho Lagos de Melo, no endereço acima informado pelo período de mínimo de 3 anos para investigações futuras. Nesse caso, para a utilização das amostras um novo projeto de pesquisa deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, a CONEP) e você será contatado novamente para autorizar o novo uso, assinando um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A retirada do consentimento de guarda das suas amostras biológicas armazenadas em banco deverá ser realizada por escrito e assinada, podendo dar-se a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 - e-mail: [cenpps@ufpe.br](mailto:cenpps@ufpe.br)). O referido comitê está apto para lhe esclarecer a função da pesquisa científica para o avanço da ciência e da confidencialidade de todos os seus dados. Além disso, o CEP/CONEP são corresponsáveis por garantir a proteção dos participantes de pesquisa científica, segundo a resolução Resolução CNS nº 466 de 2012, item VII.1.

(assinatura do pesquisador)

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Investigação e mapeamento imunológico de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV 2 (COVID-19), como participante da pesquisa. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.  
(02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____	Nome: _____
Assinatura: _____	Assinatura: _____

Impressão  
digital  
(opcional)