

Leonardo Anselmo de Freitas<sup>1</sup>  
Angela Reksidler Braga<sup>2</sup>.

## RESUMO

Este estudo tem como objetivo descrever os avanços científicos no combate ao HIV e as promessas de cura. O método usado para a elaboração deste artigo foi o levantamento bibliográfico da literatura médica por meio de buscas em teses de doutorado, dissertações de mestrado, monografias e artigos científicos na plataforma PubMed, usando os termos: “hiv cure”, “new drugs on hiv cure”, “shock and kill”, “immunotherapy on hiv”, “gene therapy”, “crispr” e “London patient hiv”, abrangendo o período de 2016 a 2018. As pesquisas na plataforma SciELO foram através dos termos: “cura do hiv” e “tratamento do hiv”, abrangendo o período de 2002 a 2007. Conclui-se que a luta contra a AIDS demonstra o quão imensurável é a importância dos avanços científicos e tecnológicos incorporados pela biomedicina para o homem, uma vez que não existe a cura para essa síndrome. Apesar do caso “Timothy Ray Brown”, os cientistas não conseguiram replicar a remissão desse paciente em nenhum outro indivíduo. Ainda que os antirretrovirais exerçam um enorme controle da carga viral do paciente, eles precisam ser tomados pelo resto da vida, além de possuírem efeitos colaterais, diminuindo a qualidade de vida dos portadores do hiv.

**Palavras chaves:** “hiv cure”, “new drugs on hiv cure”, “shock and kill”, “immunotherapy on hiv”, “gene therapy”, “crispr”, “cura do hiv” e “tratamento do hiv”.

<sup>1</sup> Graduando de Enfermagem da Faculdades Santa Cruz – Faresc

<sup>2</sup> Professora orientadora do curso de Enfermagem da Faculdades Santa Cruz – Faresc.

## ABSTRACT

This study aims to describe the scientific advances in the fight against HIV and cure promises. The method used for its elaboration was the bibliographical survey of the medical literature through searches in doctoral theses, Master's dissertations, monographs and scientific articles on the PubMed platform, using the terms: "HIV cure", "new drugs On HIV cure ", " Shock and kill ", " immunotherapy on HIV ", " gene therapy ", " CRISPR " and "London patient hiv", covering the period from 2016 to 2018. The research on the SciELO platform was through the terms: "cura do hiv" and "tratamento do hiv", covering the period from 2002 to 2007. It is concluded that the fight against Aids demonstrates how immeasurable is the importance of scientific and technological advances incorporated by Biomedicine for man, since there is no cure for this syndrome. Despite the case "Timothy Ray Brown" scientists failed to replicate the remission of this patient in any other individual. Although antiretrovirals exert a huge control of the patient's viral load, they need to be taken for the rest of their lives, besides having side effects, that decrease the quality of life of HIV carriers.

**Keywords:** "hiv cure", "new drugs on hiv cure", shock and kill", immunotherapy on hiv", "gene therapy", "crispr", "cura do hiv" e "tratamento do hiv".1

## 1 INTRODUÇÃO

Infelizmente a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma realidade para 36,9 milhões de pessoas no mundo (UNAIDS Brasil, 2017). O HIV é o agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DIAHV/SVS/MS), publicado anualmente, foram identificados 882.810 casos de aids, de 1980 a junho de 2017. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de aids nos últimos cinco anos.

Desde seu surgimento os pesquisadores veem buscando respostas que levem ao tratamento definitivo que, até agora, há pelo menos meio século do aparecimento dos casos da AIDS (GRMEK, 1995), não se chegou à cura que pudesse atingir seus portadores de forma ampla. “Mas então alguém já se curou do HIV?”. A resposta para essa pergunta é SIM! A literatura traz um único caso descrito sobre a cura do HIV, que abordaremos ao longo dessa revisão de literatura, o caso “do paciente de Berlim”, Timothy Ray Brown.

Notou-se que o HIV possui dois subtipos, que foram denominados HIV -1 e HIV - 2, eles compartilham muitas semelhanças, incluindo seu arranjo básico de genes, modos de transmissão, vias de replicação intracelular e consequências clínicas: ambos resultam em AIDS. No entanto, o HIV-2 é caracterizado por menor transmissibilidade e menor probabilidade de progressão para a AIDS. Em termos de epidemiologia, o HIV-2 permanece em grande parte confinado à África Ocidental, enquanto o HIV-1 se estende por todo o mundo. Clinicamente, os indivíduos infectados pelo HIV-2 não costumam progredir a doença à longo prazo, enquanto a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV-1 progride. Quando a progressão clínica ocorre, ambas as doenças demonstram processos patológicos muito semelhantes, embora a progressão no HIV-2 ocorra em um maior número de linfócitos TCD4 (NYAMWEYA et al, 2013).

O HIV é um vírus envelopado que pertence à família Retroviridae. Os vírus dessa família apresentam uma gama de hospedeiros, como símios, bovinos, aves, mamíferos e, inclusive, humanos. O nome desta família se deve à presença da enzima

Transcriptase Reversa, responsável pela transcrição reversa do vírus, possibilitando a formação de um DNA complementar, o qual pode ser incorporado ao DNA da célula hospedeira. A infecção pelo HIV é crônica, ou seja, uma vez tendo infectado o indivíduo, o HIV vai persistir por toda a vida. Essa infecção evolui lentamente. O que se tem até o momento é, principalmente, o tratamento farmacológico para controlar a carga viral, a partir da combinação de dois ou mais medicamentos que inibem a multiplicação viral, denominada Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HART).

Combination antirretroviral therapy (cART – Terapia antirretroviral combinada, em tradução livre) é também uma palavra comum no contexto do HIV. Introduzida em 1996, ela melhorou incrivelmente o manejo da infecção pelo HIV 1 e diminuiu tanto a morbidade quanto a mortalidade. Substância a qual se esperava ser a solução definitiva para a infecção causada pelo vírus responsável pela AIDS falhou ao se observar o aumento do vírus circulante depois da interrupção da cART (MARBAN et al, 2016).

A dificuldade para encontrar a cura definitiva para os portadores do HIV consiste na capacidade do vírus HIV ser altamente mutagênico e do fato dele possuir reservatórios dentro do corpo humano, nos quais os fármacos atuais não atingem, e algumas dessas células vivem longos períodos antes de morrerem (MARBAN et al, 2016). Mesmo sendo eliminado da corrente sanguínea, após dado tempo, os vírus armazenados nesses reservatórios começam a se reproduzir e atingir a circulação sanguínea novamente. Segundo Marban et al, 2016, um reservatório viral é uma população de células infectadas que permitem a replicação eficaz de pacientes sob tratamento com cART. Ainda, de acordo com esses autores e seguindo a definição, os únicos reservatórios para o HIV são as células TCD4+ em repouso.

Os fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA – Órgão Norte-Americano regulador de drogas e alimentos) disponíveis atualmente são divididos em Inibidores da Transcriptase Reversa, Inibidores da Protease, Inibidores da fusão, Antagonista do Receptor Chemokine 5 e Inibidores da Integrase (Bhatti A., Usman M., Kandi V., 2016). Segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), desde de 2016, o tratamento para combater a infecção pelo HIV consiste em tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + lamivudina (3TC) (ou ertricitabina, FTC) + efavirenz (EFV) 600 mg como o

regime de terapia antirretroviral de primeira linha (TAR) preferido para adultos e adolescentes. A OMS recomendou o dolutegravir (DTG) como uma opção alternativa ao EFV para TAR de primeira linha, devido à incerteza quanto à segurança e eficácia do DTG durante a gravidez e entre pessoas vivendo com HIV que recebem tratamento para tuberculose como a rifampicina.

Uma outra maneira de barrar o desenvolvimento da infecção pelo vírus do HIV é através da Profilaxia Pós – Exposição (PEP). Ela, no entanto, deve ser realizada dentro de um curto espaço de tempo (72 horas subsequentes à exposição), e não garante sucesso. Pois, segundo o protocolo do Ministério da saúde, mesmo o indivíduo realizando a PEP, deve retornar depois de certos intervalos de tempo para confirmar que não está infectado pelo HIV (BRASIL, 2018)

Ao longo do tempo os pesquisadores desenvolveram teorias sobre a cura contra o HIV que residem sob diferentes perspectivas. Algumas se concentram a nível molecular como a expressão genética da proteína ccr5, o receptor celular responsável pela ligação do vírus aos linfócitos CD4. Outras, buscam preparar o sistema imune para reconhecer os reservatórios do vírus, e atacá-lo de forma eficiente e letal (Shock and Kill) e, por fim a ideia de desenvolver drogas que consigam remover os vírus latentes dos seus reservatório.

O objetivo dessa revisão literária é de discutir essas correntes de pesquisas que buscam eliminar definitivamente o HIV do corpo de pacientes infectados, sendo manifesto ou não da AIDS.

O estudo justifica-se enquanto ferramenta contribuidora para a discussão sobre o quadro atual da AIDS e das projeções futuras dessa doença. Ela é considerada uma pandemia (VILLARINHO et al, 2013). Pois, segundo a definição moderna, a pandemia é uma epidemia de grandes proporções, que se espalha a vários países e a mais de um continente. Como exemplo do que foi a Gripe Espanhola na Primeira Grande

## 2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura onde são analisados artigos científicos, da qual são extraídas informações sobre o assunto. Este modelo de revisão é um modelo complexo, porém oferece a possibilidade de compreender e analisar estudos já concluídos (MENDES et al, 2008).

A revisão bibliográfica constitui-se pelo levantamento teórico por meio de teses de doutorado, dissertações de mestrado, monografias, livros, artigos científicos, revistas, arquivos da internet e seleção dos autores pertinentes ao problema de pesquisa colaborando na discussão teórica em questão. Para Gil (1999) pesquisas bibliográficas são procedimentos realizados mediante análise de material elaborado e publicado, principalmente teses, dissertações, monografias, artigos eletrônicos, livros, revistas e internet. A pesquisa bibliográfica utiliza fontes constituídas por material já elaborado, constituído basicamente por livros e artigos científicos localizados em bibliotecas.

A discussão dos dados e análise dos resultados encontrados ainda se consolidou pelo emparelhamento de dados. Essa é uma etapa essencial de produção da pesquisa pois é nela se consolida a utilidade e a contribuição científica angariadas pela pesquisa, haja vista que os resultados estarão resguardados e serão reforçados por teorias e autores de reconhecimento que também se dedicaram ao estudo da temática. É nessa fase que se verifica a produção do conhecimento propriamente dito e se percebe a evolução do saber científico através das novas contribuições ofertadas ao meio acadêmico.

Foram realizadas buscas de estudos nos periódicos indexados às bases de dados US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), o qual abriram 132 artigos, após a leitura de títulos restaram 20 e após a leitura dos resumos restaram apenas 10 artigos. Da base de dados Scientific Library On-line (SciELO) abriram 98 artigos, após a leitura de títulos restaram 18 e após a leitura dos resumos restaram apenas 3 artigos. O intervalo de tempo entre as buscas dos artigos foi de Outubro a Novembro de 2018, utilizando-se os seguintes descritores hiv cure”, “new drugs on hiv cure”, “shock and kill”, “immunotherapy on hiv”, “gene therapy”, “crispr”, “London patient hiv”, “cura do hiv” e “tratamento do hiv”.

### 3. DISCUSSÃO

Timothy Ray Brown, o caminho para a cura ou uma exceção? Esse paciente, conhecido como o Paciente de Berlim, fora diagnosticado com AIDS em 1996 e concomitantemente com leucemia mielóide aguda. Surpreendeu o mundo ao receber um transplante de medula óssea de um doador portador da mutação genética CCR5Δ32, essa mutação leva a deleção de nucleotídeos no gene CCR5 que codifica a proteína

da membrana de células do sistema imune, incluindo as células TCD4+. Essa proteína age como um receptor do HIV quando o vírus penetra na célula hospedeira. Quando ocorre a mutação, a proteína se torna imperfeita e não se expressa na membrana (SOUZA et al, 2012). Causando uma resistência natural do paciente contra o HIV, uma vez que o vírus utiliza justamente esse receptor para se ligar ao linfócito TCD4+, para invadi-lo e assim poder se reproduzir.

Enquanto os cientistas tentam repetir o caso de Timothy ou descobrir métodos a partir disso para a curar os indivíduos infectados pelo HIV, a terapia comprovadamente eficaz disponível é o cART, para controlar a replicação do vírus. Que apesar de ter aumentado muito a sobrevida dos indivíduos soropositivos não os curam. Uma vez descontinuado essas drogas o vírus volta a se reproduzir.

O método denominado Shock and kill se baseia na ideia de retirar todos os vírus de seus reservatórios, leia-se cérebro/Sistema Nervoso Central (SNC) principalmente, um órgão sensível e protegido por outros mecanismos diferentes do resto do corpo, como um alicerce, para então usar o cART, matando todos os vírus.

Uma das principais prioridades de pesquisa da sociedade internacional de AIDS pela ação “Towards a HIV Cure” (Rumo à cura da AIDS – em tradução livre) é a extinção ou a diminuição do reservatório de todas as células latentes infectadas. Essa estratégia se baseia na reativação desses reservatório (The Shock – “O choque”) seguido por uma terapia antirretroviral combinada intensa para mata-los (The Kill – A morte). O SNC tem potenciais células infectadas, ou seja, macrófagos perivascular, macrófagos, células da micróglia e astrócitos que precisarão ser eliminados. (MARBAN et al, 2016).

Segundo Marban C. et al, 2016 para atingir a erradicação dos reservatórios cerebrais e contornar as limitações para atingir o HIV hospedado no SNC deve-se fazer esforços em quatro direções: (I) Desenvolver agentes eficientes para reverter a latência para os tipos de células do SNC, (II) melhorar a cART, marcando o momento da transcrição, (III) melhorar o funcionamento de medicamentos para o HIV nos tipos células do SNC e (IV) desenvolver imunização terapêutica.

No entanto, os pesquisadores não conseguiram ainda descrever os processos fisiopatológicos da infecção pelo HIV em todos os tipos de células potencialmente infectadas nos reservatórios cerebrais para então desenvolver um eficiente LRAs (latency – reversing agents; agentes reversores de latência) para os tipos

de células do SNC, melhorando os cARts visando atingir a transcrição do HIV, melhorando o alcance das drogas contra o vírus no SNC e desenvolvendo imunização terapêutica com o objetivo de superar as limitações discutidas acima.

A imunoterapia, segundo o NCI (National Cancer Institute – Instituto Nacional de Cancer) dicionário de termos oncológicos, consiste no uso de substâncias para estimular ou suprimir o sistema imunológico para ajudar o corpo a combater o câncer, uma infecção e outras doenças. Alguns tipos de imunoterapia só visam certas células do sistema imunológico. Outros afetam o sistema imune de forma geral. Tipos de imunoterapia incluem: citocinas, vacina como a do Bacilo Calmette Guerin (BCG) e alguns anticorpos monoclonais.

A última década introduziu uma nova geração de potentes e amplos anticorpos monoclonais neutralizantes (mAbs) contra o HIV-1. O desenvolvimento desses promissores mAbs energizaram o campo de imunização e impulsionou o teste de mAbs existentes como tratamento, particularmente por causa de suas longas meia-vida em comparação com as opções antirretrovirais orais existentes. O alto grau de diversidade do envelope do HIV-1 (Env), requer melhorias adicionais para esses mAbs para garantir uma utilidade clínica maior. Por exemplo, a resistência viral pode surgir rapidamente à um único mAb. Uma grande fração do HIV-1 já apresenta resistência pré-existente a muitos dos anticorpos atualmente em desenvolvimento (NEAL et al, 2018). Além dos desafios para o desenvolvimento de uma imunoterapia eficaz contra o HIV devido a ampla diversidade genética do HIV deve-se levar em consideração o ambiente imunológico comprometido em uma pessoa infectada (JEFFREY M., et al, 2016).

As estratégias de terapia celular e gênica estão conectadas com patologias humanas em um nível fundamental, fornecendo moléculas de DNA e RNA que poderiam corrigir e/ou melhorar os fatores genéticos subjacentes de qualquer doença (PETERSON C., 2018). Essa terapia visa corrigir doenças ou síndromes (como é o caso da AIDS) inserindo material genético nas células do paciente. Casos em que um gene não é expresso corretamente, gerando um aminoácido disfuncional por exemplo. No entanto ela pode ser usada para combater infecções também (Ex.: HIV).

A técnica usada consiste em usar um vírus (vetor) modificado para inserir o material genético em um outro organismo. Os vetores virais mais aplicados são baseados em adenovírus. Originalmente essa

família viral gera fortes respostas imunes, enquanto que os vetores de segunda e de terceira gerações, contendo deleções, provaram uma imunogenicidade substancialmente reduzida (LUNDSTROM, 2018).

Para possibilitar a inserção de material genético em vetores para, posteriormente, introduzi-los no corpo humano os pesquisadores dispõem de uma ferramenta de engenharia genética, chamada CRISPR. A sigla vem da expressão inglesa Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats e, em tradução literal, significa “agrupados de curtas repetições palindrômicas regularmente interespaçadas”.

A CRISPR é uma sequência de DNA que pode ser repetida por várias vezes, com sequências únicas entre cada repetição. Perto dessas sequências, sempre, está localizado o gene que expressa a enzima Cas9. Ela possui a capacidade de cortar o DNA de modo particularmente preciso. Assim sendo, CRISPR – Cas9 é o nome utilizado para a técnica de edição das sequências de DNA que tem revolucionado a biotecnologia.

A Cas9 corta o DNA e a CRISPR diz à enzima onde cortar. Os cientistas descobriram como informa-la a sequência a ser editada (por meio de uma cadeia-guia de RNA), retirando um pedaço do DNA e substituindo-o por outro. A tecnologia CRISPR/cas9 deve resolver vários problemas importantes no cenário do HIV. Primeiro, a geração de resistência é uma grande preocupação. A eficácia da estratégia anti – HIV CRISPR / Cas9 é altamente dependente da sequência de gRNA, ainda que algumas cepas virais tenham mostrado pouca ou nenhuma clivagem (SORIANO, 2017).

O mecanismo de reconhecimento CRISPR pode tolerar certos desajustes em um grau variável e produzir mutagênese fora do alvo, e a seleção de um gRNA altamente específico é importante para minimizar esse efeito. Uma avaliação abrangente de mutações fora do alvo pode exigir um sequenciamento profundo do genoma completo. A mutagênese de inserção potencialmente causada por um lentvírus também pode causar genotoxicidade e oncogênese (OPHINNI et al, 2018).

## 4. CONCLUSÃO

Diante disso, torna-se evidente a barreira científica que consiste a cura do HIV, um vírus com alta capacidade mutagênica e com capacidade de se armazenar em locais específicos do corpo humano, onde

são praticamente impossíveis de serem eliminados. Desde o seu surgimento, na detecção dos primeiros casos ele consistiu em uma grande barreira no desenvolvimento de drogas para o seu combate, quando o diagnóstico de soropositivo para o HIV era uma sentença de morte. A aquisição da cART foi um grande avanço. Infelizmente, não uma cura, devido aos reservatórios ou fortalezas do HIV dentro do corpo humano.

A terapia genética, talvez o que há de mais tecnológico dentro de todas as linhas de pesquisa, traz a ideia futurística de editar o genoma humano de forma a controlar como as células vão funcionar nos organismos, gerenciando todos os processos celulares. No entanto, na prática não é bem assim, o vírus possui a capacidade de mutação, uma vez sofrido alguns processos mutagênicos a CRISPR/ CAS9 pode não reconhecer mais a sequência de genes do HIV, tornando-se inútil. Isso sem citar o potencial oncogênico de se alterar o material genético celular, a informação de tudo que rege o microambiente funcional de todo o organismo. A barreira ética também deve ser levada em consideração, uma vez que recai sobre os princípios da eugenia, a “escolha” das características desejáveis sob vários aspectos.

O divisor de águas, o caso de Timothy, deu novas perspectivas para uma cura. Porém os pesquisadores têm encontrado dificuldades em usar seu caso como chave para a cura definitiva. Uma vez que o seu caso foi muito peculiar, não existe a possibilidade de tratar todo portador do HIV através de um transplante de medula óssea, não só pelo custo e riscos, que já são empecilhos suficientes para a inviabilização, mas também por uma questão matemática, a quantidade de indivíduos naturalmente imunes ao HIV é baixa comparada à quantidade de pessoas infectadas.

A linha de pesquisa Shock and Kill foca diretamente nas fortalezas do HIV, em uma maneira de ataca-los nesses locais onde residem sem dificuldades aparentes, protegidos pelas características do SNC, mais especificamente das suas células, como micróglia e células dendríticas e os CD4+ presentes no SNC que abrigam o vírus de forma latente, sem serem atingidos pelos fármacos disponíveis atualmente, consistindo em um desafio para os pesquisadores descobrirem sobre como burlar esses entraves.

A imunoterapia, presente também nas pesquisas de combate ao câncer, apresenta como mecanismo de ação estimular o sistema imune a combater uma ameaça, através de anticorpos artificiais para aumentar uma resposta fisiológica. No entanto, devido as características do HIV de ser altamente mutagênico ele interfere, mais uma vez, nessa perspectiva de tratamento. Uma vez que o reconhecimento de um antígeno

depende de uma configuração molecular prevista, com a mutação do vírus, o que era reconhecido anteriormente, passa despercebido pelo anticorpo.

Apesar de inegável extensão do caminho que ainda deve ser percorrido pela ciência as pesquisas tem sido promissoras, um exemplo disso são os avanços que ocorreram desde da identificação do vírus, em pouco tempo a ciência transformou uma doença fatal em uma condição crônica. Assim espera-se que a infecção pelo HIV deixe de ser uma ameaça para a saúde pública mundial e que a cura seja alcançada.

## REFERÊNCIAS

ARAGÃO, J. Introdução aos estudos quantitativos utilizados em pesquisas científicas. Revista Práxis, Volta Redonda, v. 3, n. 6, 2011. Disponível em: <<http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/praxis/article/view/566/528>>.

BHATTI, A. B.; USMAN, M.; KANDI, V. Current Scenario of HIV/AIDS, Treatment Options, and Major Challenges with Compliance to Antiretroviral Therapy. Cureus, São Francisco, v.8, n. 3, 2016. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/4078-current-scenario-of-hiv-aids-treatment-options-and-major-challenges-with-compliance-to-antiretroviral-therapy>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo

Clinico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim

epidemiológico HIV/Aids 2017, Brasília, 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>.

Estatísticas. UNAIDS, Brasília, 2017.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. São Paulo: Atlas, 1999.

GRMEK, M. O enigma do aparecimento da Aids. Estud. Av., São Paulo, v. 9, n. 24, 1995. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v9n24/v9n24a11.pdf>>.

JACOBSON, J. M. et al. Dendritic Cell Immunotherapy for HIV-1 Infection Using Autologous HIV-1 RNA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Filadélfia, v. 72, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751016>>.

LUNDSTROM, K. *Viral Vectors in Gene Therapy*. Diseases, Basel, v. 6, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29883422>>.

MARBAN, C. Targeting the Brain Reservoirs: Toward an HIV Cure. *Front. Immunol.*, Bethesda, v. 7, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044677/>>.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto – Enferm.*, Florianópolis, v. 17, n.4, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018)>.

NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute, 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immunotherapy>>.

NYAMWEYA, S. et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev. Med. Virol.*, v. 23, n. 4, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/rmv.1739>>.

OPHINNI, Y. et al. CRISPR/Cas9 system targeting regulatory genes of HIV-1 inhibits viral replication in infected T-cell cultures. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-26190-1>>.

PADTE, N. N. et al. Engineering multi-specific antibodies against HIV-1. *Retrovirology*, Nova Iorque, v. 15, n. 1, 2018. Disponível em:

<<https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-018-0439-9>>.

PETERSON, C. W.; KIEM, H. P. Cell and Gene Therapy for HIV Cure. Suíça: Springer International Publishing., 2017. 211-248 p. Disponível em:

<[https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82\\_2017\\_71](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2017_71)>.

REZENDE, J. M. Epidemia, Endemia, Pandemia. Epidemiologia. Revista de Patologia Tropical, Goiânia, v. 27, n.1, 1998. Disponível em:

<<https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/17199/10371>>.

SOUZA, T. L.; FERNANDES, R. C. S. C.; MEDINA-ACOSTA, E. Tratamento para cura do HIV-1: o paciente de Berlim. Revista Científica da FMC, Campos dos Goytacazes, v. 7, n. 1, 2012. Disponível em: <<http://www.fmc.br/revista/V7N1P09-11.pdf>>.

TYMEJCZYK, O. et al. HIV Care and Treatment Beliefs among Patients Initiating Antiretroviral Treatment (ART) in Oromia, Ethiopia. Springer Science+Business Media,

Nova Iorque, v. 20, n. 5, 2015. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781673/>>.

VILLARINHO, M. V. et al. Políticas públicas de saúde face à epidemia da AIDS e a assistência às pessoas com a doença. Rev. Bras. Enferm., Brasília, v. 66, n. 1, 2013.

Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672013000200018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672013000200018)>.

WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance. Geneva: World Health Organization, 2018.