

O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO PARA O TRATAMENTO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

THE STEM CELL TRANSPLANT FOR THE TREATMENT OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Victória Paula de Almeida Souza¹, Gabriele Caroline de Oliveira Melo¹, Sarah Jhuli Lopes Araújo¹, Elizabete Cristina Machado¹, Gabriela Lorena de Oliveira¹, Suellen Rodrigues Martins²

¹ Discentes do curso de biomedicina do Centro Universitário Una de Betim;

² Biomédica, doutora em análises clínicas e toxicológicas, professora adjunta do Centro Universitário Una de Betim

Resumo: O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é responsável pelo desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), doença que embora possua tratamento, não possui cura. No entanto, vem sendo testado em pacientes que possuem algum tipo de doença hematológica, o transplante de células-tronco consiste em um tratamento que permite a remissão do vírus e posteriormente sua exclusão. O tratamento ocorre com o transplante de células-tronco de doadores homozigotos para a mutação no gene CCR5 no par de base 32, pois o CCR5 Δ 32 é naturalmente resistente ao vírus, uma vez que ele causa uma deleção dos receptores CCR5 nas células, tornando possível que o vírus não adentre as células do organismo, deixando o indivíduo livre do HIV.

Palavras-chave: Células-tronco, HIV, Transplante de Células-tronco, CCR5

Abstract: The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is responsible for the development of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), a disease that, although it has treatment, has no cure. However, stem cell transplantation is being tested in patients who have some type of hematological disease, consisting of a treatment that allows the remission of the virus and later its exclusion. Treatment occurs with stem cell transplantation from homozygous donors for the mutation in the CCR5 gene at base pair 32, as CCR5 Δ 32 is naturally resistant to the virus, as it causes a deletion of CCR5 receptors in cells, making it possible for the virus does not enter the cells of the organism, leaving the individual free of HIV.

Keywords: Stem Cells, HIV, Stem Cell Transplantation, CCR5

1 INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi identificado pela primeira vez em 1983. Ele é um vírus pertencente à subfamília lentivírus dos retrovírus humanos. Ele é um vírus RNA que contém uma enzima transcriptase reversa, enzima a qual transcreve o RNA viral em DNA, fazendo com que ele adentre o genoma da célula transformando-se em provírus. A partir disso, ocorre a montagem do vírus e, em seguida, a gemulação (processo de reprodução assexuada onde a nova célula se forma através da célula primária) (RASHID; SCHECHTER, 2020). Embora haja tratamento através das terapias antirretrovirais, a infecção por HIV permanece latente no organismo dos pacientes soropositivos durante toda sua vida (YUAN, et. al. 2019).

O transplante de medula óssea é um tipo de imunoterapia que tem como objetivo o tratamento de doenças imunológicas ou hematológicas sendo elas de caráter maligno ou benigno. Entretanto, vem tornando-se possível também a cura da infecção do vírus HIV em alguns pacientes através do transplante de células-tronco hematopoiéticas (CTH) (SILVA et. al. 2020).

O tratamento para o HIV pode ser realizado através do transplante de células-tronco proveniente de doadores com o genótipo homozigoto CCR5 Δ 32 para pacientes infectados por HIV. Essa mutação permite que haja uma deleção dos receptores CCR5 das células leucocitárias, fazendo com que o vírus não as adentre e, conseqüentemente, não se replique (SILVA, et. al., 2020). No entanto, o tratamento contém desafios, uma vez que podem haver complicações entre a interação das terapias antirretrovirais e os agentes imunossupressores, bem como a dificuldade de encontrar doadores com o genótipo CCR5 Δ 32 (OLTOLINI et. al. 2021).

O objetivo principal deste estudo é revisar em literatura já existente, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas vem sendo utilizado para o tratamento da infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em pacientes soropositivos e seus desafios.

2 METODOLOGIA

Nesta revisão bibliográfica de literatura caracterizada por uma pesquisa qualitativa e descritiva, foram selecionados estudos das bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Pubmed usando os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): Transplante de células-tronco; HIV; CCR5 e os respectivos termos em língua inglesa: *Stem Cell Transplant; HIV, CCR5*. Os critérios de inclusão foram: publicações no período de 2012 a agosto de 2022, de livre acesso e os critérios de exclusão: editoriais e artigos que não permitam acesso e/ou fora do contexto. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Definição, diagnóstico e tratamento de HIV pelo transplante de células-tronco .

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados **15** artigos que contemplaram o objetivo da pesquisa.

3.1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

3.1.1. Estrutura do vírus HIV

O Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, HIV) pertence ao gênero Lentivirus e é membro da família Retroviridae. Sua estrutura é composta por glicoproteínas (gp) e proteínas (p). Seu envelope viral está localizado em sua parte externa, constituído de um conjunto de proteínas composto pela gp120 e gp41, juntamente de uma camada bilipídica (Figura 1) (SILVA et. al. 2020).

Logo abaixo do envelope viral (camada externa), encontra-se a camada composta pela proteína p17. Logo abaixo dela, encontra-se o capsídeo composto pela proteína p24 e abaixo dele se encontra o genoma viral, composto de ácido ribonucleico (RNA), juntamente da presença de proteínas como o nucleocapsídeo (p7) e as enzimas transcriptase reversa (p51), protease (p11) e integrase (p31) (SILVA et. al. 2020).

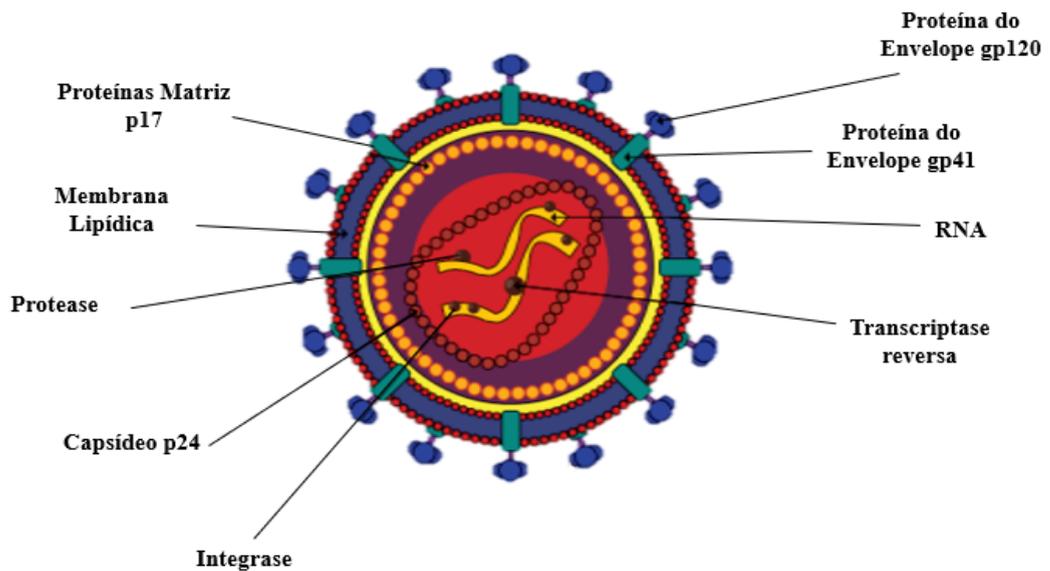


Figura 1: Estrutura do vírus HIV.
Fonte: Adaptado de PIRES, 2014.

Dois tipos virais foram evidenciados até o momento, sendo um tipo mais virulento e gerador mais comum na causa AIDS pelo mundo (HIV-1) e outro estruturalmente diferenciado responsável por gerar uma progressão de AIDS de forma mais lenta (HIV-2) (NETO, et. al. 2020).

3.1.2. Etapas da infecção

A infecção se divide em três fases, sendo uma fase primária que ocorre entre a 2° e a 4° semana da infecção e é definida pela intensa replicação viral. Essa é a fase que apresenta presença de plaquetopenia, anemia, leucopenia e uma queda gradual de linfócitos T CD4+ nos exames laboratoriais, caracterizando o início da AIDS. (NETO, et. al. 2020). Nesse estágio o paciente também apresenta sintomas gripais, tais como febre e dor de cabeça (SILVA et. al. 2020).

Durante a segunda fase de infecção do vírus, a replicação viral ocorre de forma mais lenta. A partir disso, o paciente apresenta redução total dos sintomas, causando uma queda na carga viral (CV), juntamente a uma produção de anticorpos contra o vírus, resultando em uma fase latente da infecção. Em pacientes que realizam o tratamento com antirretrovirais, o vírus pode permanecer em período de latência por décadas ou até mesmo durante toda sua vida. Entretanto, em casos de

pacientes que não realizam o tratamento, a fase latente dura cerca de uma década (SILVA et. al. 2020).

A terceira fase consiste no desenvolvimento da infecção para a AIDS (fase mais intensa), consistindo em uma redução dos níveis de CD4, resultando em uma queda do sistema imunológico do paciente e, conseqüentemente, aumento da CV. A diminuição da efetividade do sistema imunológico pode ocasionar em um surgimento de infecções oportunistas (SILVA et. al. 2020).

3.1.3. Replicação Viral

A redução das células T CD4+ são as manifestações iniciais para o desenvolvimento da infecção por HIV. Entretanto, o vírus HIV também pode ocasionar uma diminuição na produção das células T através da infecção por timócitos CD4+ (células com produção no timo). A infecção por HIV está diretamente ligada a alterações hematológicas, como anemias e pancitopenias (diminuição das células das séries brancas, vermelhas e plaquetas no sangue periférico) (TSUKAMOTO, T. 2020). De acordo com Bauer & Anderson (2013), o vírus HIV tem como células-alvo os linfócitos T CD4+, macrófagos, monocitos, dendritos e microglia cerebral (responsável pela proteção do tecido cerebral e medula). A replicação viral ocorre nas primeiras semanas de contato com o vírus, fazendo com que haja um aumento da carga viral no organismo do paciente, bem como uma diminuição dos linfócitos, uma vez que eles são as células-alvo da replicação. Essa replicação inicial ocorre na fase aguda da doença, onde é o estágio em que o paciente se encontra com maiores chances de transmissão do vírus (LOPES, et. al. 2019).

A proteína Tat do HIV-1 é a principal responsável pela replicação, uma vez que ela se liga à região de transativação (RTA) no terminal de repetição longa do HIV, afetando a atividade da RNA polimerase. A proteína Tat pode ser liberada de dentro das células infectadas para o meio extracelular, aumentando sua manifestação. Ela também é capaz de se ligar a outros receptores de membrana, como os receptores de quimiocina, adentrando as células e infectando-as com o HIV para ativar as vias de transdução de sinais e interferir nas características das células (YUAN, et. al. 2019).

Devido à imunossupressão causada pela AIDS, é comum o desenvolvimento de infecções oportunistas (IO) e neoplasias em pacientes soropositivos. Dentre as IOs mais comuns estão a pneumocistose (doença fúngica que acomete os pulmões), neurotoxoplasmose (doença que atinge o sistema nervoso central), tuberculose pulmonar, entre outras. Já entre as neoplasias mais comuns estão o sarcoma de Kaposi (SK), linfoma não Hodgkin e câncer de colo de útero (LOPES, et. al. 2019).

3.1.4. Transmissão do vírus HIV

O vírus HIV pode ser transmitido através de contato com sangue contaminado, sêmen, lubrificação vaginal ou leite materno. O vírus HIV está presente nos fluidos corporais de forma livre (partículas do vírus espalhadas pelo organismo) ou dentro de células hospedeiras infectadas. Dentre os meios de transmissão do vírus, estão presentes as relações sexuais desprotegidas, uso de seringas contaminadas e a transmissão de forma congênita (da mãe para o bebê) durante a gravidez ou amamentação (NETO, et. al. 2020)

3.1.5. Sinais e sintomas

A Síndrome Retroviral Aguda (SRA) é um conjunto de manifestações clínicas onde o paciente desenvolve alguns sinais e sintomas como: febre, cefaléia, fraqueza, faringite, erupção cutânea e mialgia (dor muscular). Podem ocorrer também problemas digestivos tais como náuseas, vômito, perda de peso, diarreia e úlceras orais (LOPES, et. al. 2019).

Por se tratar de sintomas comuns, as manifestações da SRA podem ser associadas aos sinais de doenças habituais como viroses, principalmente por se tratar de sintomas que desaparecem com 3 ou 4 semanas, isso faz com que dificulte o diagnóstico precoce do HIV. No decorrer do desenvolvimento da infecção, os sintomas como febre baixa, perda ponderal (quando ocorre um gasto maior que o ganho de calorias), fadiga, diarreia crônica, entre outros se tornam inespecíficos, porém podem surgir alterações neurológicas e infecções bacterianas (LOPES, et. al. 2019).

3.1.6. Diagnóstico

Após a descoberta do HIV, foi necessário o desenvolvimento de testes para o seu diagnóstico. Desta forma, foram desenvolvidas quatro gerações de imunoenaios (IE) para o diagnóstico da infecção (LOPES, et. al. 2019). Em cada geração há uma melhora em relação ao seu antecessor em termos de desempenho do teste e encurtamento do período de detecção. A nomenclatura dos testes pode variar, tais como os testes de primeira e segunda geração, que também são chamados de “sensíveis IgG”, por se tratarem de testes que identificam apenas o IgG (HURT, et. al. 2017).

O teste de primeira geração é do tipo indireto e utiliza a presença de anticorpos específicos sendo detectada por um conjugado constituído por um anticorpo anti-IgG humano (LOPES, et. al. 2019). O teste suplementar baseado em anticorpos é um teste laboratorial rápido e sensível para o IgG, com antígenos recombinantes de HIV-1 e HIV-2. Através desse teste ocorre a confirmação da presença de IgG anti-HIV, bem como a diferenciação dos tipos de HIV em apenas 30 minutos (HURT, et. al. 2017).

O teste de segunda geração é do tipo indireto e utiliza antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos derivados de proteínas do HIV (LOPES, et. al. 2019). Neste teste, os anticorpos das amostras dos pacientes se ligam a anticorpos recombinantes ou anticorpos sintéticos de HIV que foram imobilizados na fase sólida do ensaio, sendo aplicado um reagente de detecção em seguida (HURT, et. al. 2017).

O teste de terceira geração utiliza o formato “sanduíche” ou imunométrico. Este teste utiliza antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos na fase sólida e na forma conjugada. Esse formato permite a detecção simultânea de anticorpos anti-HIV IgM e IgG (LOPES, et. al. 2019). Este teste encurtou a janela de detecção de IgM para a mais precoce, em média 23 dias após a infecção. O antígeno “sanduíche” é utilizado como método de detecção dos antígenos na fase sólida que se ligam ao anticorpo das amostras dos pacientes (HURT, et. al. 2017).

O teste de quarta geração (também chamado de teste de combinação de antígeno/anticorpo - Ag/Ab) une os testes sensíveis de anticorpos IgG/IgM com a detecção separada e simultânea do antígeno p24. O antígeno do paciente é captado pelo anti-p24 e imobilizado na fase sólida do teste, em seguida, um anti-p24 que foi

marcado e separado, é aplicado formando o “sanduíche” (HURT, et. al. 2017). Ele também utiliza o anticorpo com formato de “sanduíche” e identifica todas as imunoglobulinas contra proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos derivados das glicoproteínas gp41 e gp120/160 (LOPES, et. al. 2019). A utilização do antígeno p24 reduz a janela de detecção para 18 dias após a infecção (HURT, et. al. 2017).

Os testes moleculares apresentam uma sensibilidade maior para o diagnóstico do HIV, uma vez que ela disponibiliza o número de cópias/mL, bem como a escala logarítmica em base 10, que consiste no diagnóstico de infecções agudas ou recentes através do PCR quantitativo em tempo real (SILVA et. al. 2020).

Também são utilizados testes menos específicos como o Western Blot (WB), Imunoblot (IB) e o Imunoblot rápido (IBR), porém estes apresentam a possibilidade de resultar falsos positivos, se tornando não confiáveis (SILVA et. al. 2020).

3.1.7. Tratamento convencional para o HIV

O tratamento atual para o combate à AIDS é realizado através da terapia com antirretrovirais (em inglês, ART) contribuindo para uma redução da infecção por HIV, bem como diminuição da mortalidade pela doença (BERTOLI, et. al. 2016). Também são utilizados inibidores de protease (enzimas que quebram as ligações peptídicas) causando uma supressão da replicação viral, onde ambos os tratamentos resultam em um aumento da qualidade de vida dos pacientes soropositivos (LOPES, et. al. 2019). Embora haja um tratamento, o uso dos antirretrovirais não é um método de cura, e, por esta razão, são administrados durante toda a vida do paciente (BAUER; ANDERSON, 2013)

Devido a variação genética do HIV fatores como transmissão, reatividade, reação cruzada em testes diagnósticos dificultam o tratamento com os antirretrovirais e o desenvolvimento de vacinas eficazes. O uso dos antirretrovirais em pacientes com HIV associado ao linfoma, permite que sejam abordadas terapias mais intensivas como a quimioterapia e o transplante de células-tronco (BERTOLI, et. al. 2016).

3.2. Células-tronco hematopoéticas

A produção das células hematopoéticas é realizada na medula óssea (MO). As células-tronco hematopoéticas (CTH) contém uma capacidade de

auto-renovação a longo prazo, bem como a habilidade de se transformar em qualquer outra célula sanguínea (TSUKAMOTO, 2020). Ela é responsável pela organização para a formação de tecidos e homeostase do organismo (DALEY, 2015). A medula óssea é mole e semifluida, podendo ser removida para exames e transplantes através da aspiração ou biópsia (CAMPOS, et. al. 2018).

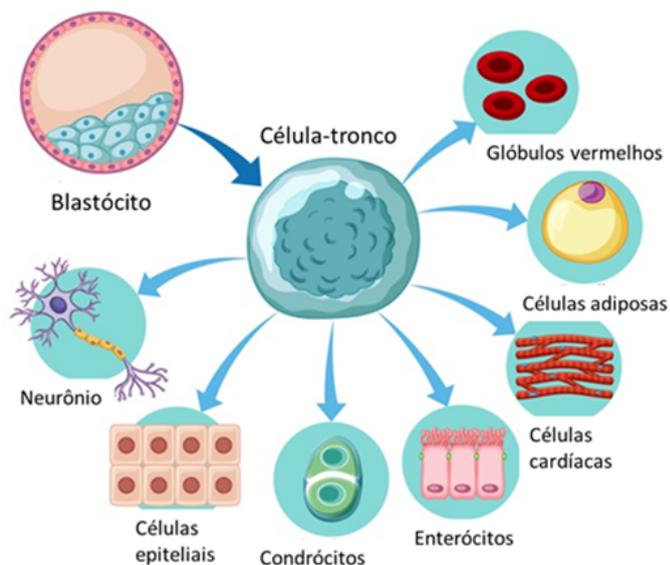


Figura 2. Células provenientes das células-tronco.

Fonte: MELLO, Biotec - 2021

De acordo com Tsukamoto (2020), alguns sinais de inflamação tais como a prostaglandina E2, granulócitos, interferons, fator de necrose tumoral, bem como o receptor de Toll-like 4 podem contribuir para o surgimento de CHT.

Pacientes que foram infectados pelo vírus HIV apresentam alterações hematológicas resultantes de possíveis alterações na medula óssea (MO). A infecção por HIV está diretamente ligada à citopenia, resultando em alterações nos resultados da série branca (linfopoese), série vermelha (eritropoese), mielopoiese e megacariopoese. A infecção também pode ocasionar uma produção de plaquetas inferior ao normal, uma vez que o vírus impacta na diferenciação dos megacariócitos, resultando em uma trombocitopenia (diminuição da quantidade de plaquetas) (TSUKAMOTO, 2020). Além disso, o HIV-1 pode contribuir para o desenvolvimento de complicações secundárias, tais como na medicação antiviral, em infecções, inflamações, bem como uma supressão hematopoética (YUAN, et. al. 2019)

Embora a infecção por HIV-1 não adentre as células-tronco, ele pode exercer uma eliminação das mesmas através de mecanismos indiretos, como uma lesão do microambiente da medula óssea sendo causada pelo vírus propriamente dito, ou por suas proteínas prejudicando o equilíbrio da hematopoese. Através da liberação das proteínas do reservatório presente no HIV, a MO pode sofrer efeitos exclusivos devido ao desencadeamento de fatores de inflamações (YUAN, et. al. 2019).

3.3 Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma terapia utilizada para tratamento ou remissão de doenças hematológicas malignas ou benignas, doenças onco-hematológicas, imunodeficiências e doenças autoimunes (CORGOZINHO, et. al. 2012), sendo utilizado atualmente também como tratamento para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (DURAND, et. al. 2020). O tratamento com TCTH consiste na submissão do paciente a quimioterapia e/ou radioterapia, em seguida, a uma inserção de células progenitoras ou células-tronco hematopoéticas. O TCTH é dividido em alogênico (quando o paciente recebe as células-tronco de um parente ou não) e autogênico (quando as próprias CTH do paciente são coletadas previamente) (FIGUEIREDO, et. al. 2018).

As células-tronco podem ser obtidas através da medula óssea (MO), sangue periférico (SP) após uma mobilização através de quimioterapia, sendo realizado o transplante alogênico; ou sangue de cordão umbilical placentário (SCUP) realizando o transplante autogênico (FIGUEIREDO, et. al. 2018).

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento onde o receptor recebe a medula por meio de uma transfusão, onde ocorre a coleta das células progenitoras do doador e são colocadas em uma bolsa e transfundidas para o paciente (CORGOZINHO, et. al. 2012).

3.3.1 Fases do TCTH

O transplante de células-tronco é dividido em três fases, sendo elas: pré, trans e pós-transplante. A fase pré-transplante consiste na realização de exames que comprovem a compatibilidade HLA (Human Leukocyte Antigen), que consiste em um teste de compatibilidade de tipagem sanguínea, juntamente de testes que comprovem uma não rejeição da medula. Para o receptor, a preparação do paciente

consiste em realizar um tratamento para que haja uma destruição das células da medula, seja através de quimioterapia ou radiação total, preparando-o para receber novas células (SILVA et. al. 2020).

Após a realização e confirmação dos exames, o paciente doador é submetido a um procedimento cirúrgico, onde são realizadas punções com agulhas nos ossos longos, de preferência o fêmur (SILVA et. al. 2020). Em pacientes obesos ou imóveis, a preferência no local de aspiração da medula são o íleo e o esterno. Para os demais pacientes, também pode ser utilizado a crista ílfaca posterior ou quando há a necessidade de realização de uma biópsia (CAMPOS, et. al. 2018)

A inserção das células-tronco no receptor, é realizada na fase trans, onde é realizado o transplante propriamente dito, também conhecido como dia zero (FIGUEIREDO, et. al. 2018). O transplante consiste em um procedimento onde é inserida uma bolsa de criopreservação contendo células progenitoras medulares no receptor. Desta forma, as novas células circulam, se alojando onde era a medula do paciente anteriormente retirada, desenvolvendo-se e gerando uma nova resposta imunológica (SILVA et. al. 2020).

3.3.2. Reações adversas do TCTH

Após a inserção das células-tronco no paciente receptor, podem ocorrer algumas reações adversas indesejadas que vão de grau leve até o grau grave, sendo possível também a classificação como incapacitante ou risco de vida e óbito devido à reação adversa. Dentre as complicações conhecidas estão problemas no sistema cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, respiratório e renal, além de problemas dermatológicos como alergias (FIGUEIREDO, et. al. 2018).

As reações adversas que podem ocorrer tanto durante o procedimento, quanto após a inserção das CTH no paciente, podem ser causadas por alguns fatores envolvendo as células a serem transplantadas, tais como: volume de células inseridas, número de células nucleadas totais e granulócitos, volume residual de plasma e/ou hemácias em casos de incompatibilidade ABO, conservante e contaminação do produto. E também podem resultar em reações adversas algumas

características do paciente, como sexo, idade, peso, doença e condição clínica (FIGUEIREDO, et. al. 2018).

Para evitar a rejeição do transplante de medula óssea (TMO), são administradas drogas imunossupressoras que contribuem com a diminuição da ação das células imunes transplantadas contra o organismo do paciente. Para evitar uma possível rejeição do transplante, a compatibilidade entre o receptor e o doador deve ser de 100% (CORGOZINHO, et. al. 2012).

3.4. Receptor CCR5

O gene CCR5 está localizado no cromossomo 3, locus p21.3-p2 e codifica um receptor de quimiocina localizado na superfície dos leucócitos, principalmente nas células dendríticas, macrófagos e monócitos. Uma deleção de 32 pb nesse gene resulta na variante genética CCR5-delta 32. Ele é expresso na superfície das células de memória T CD4+ causando uma depleção dessas células após a infecção (TSUKAMOTO, 2020).

Estudos apontam que o CCR5 está ligada à inflamação, isso porque a falta de um alelo CCR5 está associada ao desenvolvimento de um agravamento da infecção viral resultante das respostas imunes alteradas. O CCR5 também está envolvido nos efeitos adversos de infecções e doenças não-infecciosas, como as doenças autoimunes, bem como seu bloqueio inibe o tráfico de leucócitos (TSUKAMOTO, 2020).

O CCR5 é um co-receptor que é utilizado pelo vírus do HIV para se ligar e adentrar as células, deixando-as vulneráveis ao HIV em seu primeiro ciclo de vida dentro do organismo. Além dele ser um dos principais co-receptores do HIV, juntamente do CXCR4 (responsável pelo controle da evolução da doença), ele também é um dos receptores presentes no processo de inflamação (SILVA et. al. 2020)

3.5. TCTH para o tratamento de HIV

Para a realização do transplante de medula com finalidade no tratamento do HIV, é necessário a identificação de um doador compatível juntamente da

administração de medicamentos antirretrovirais. No entanto, o tratamento tem se mostrado eficaz devido ao seu potencial curativo (DURAND, et. al. 2020).

Devido à necessidade de realização do transplante de medula óssea para doenças hematológicas de mais urgência, torna-se um desafio para o tratamento com transplante. Desta forma, o tratamento é realizado em pacientes que possuam alguma doença hematológica juntamente ao HIV. O transplante também causa preocupação devido às possíveis complicações com doenças infecciosas e as interações entre terapias antirretrovirais (TARV) e os agentes supressores (DURAND, et. al. 2020).

Embora o transplante proporcione uma terapia genética, há uma grande dificuldade de encontrar doadores homocigotos para a CCR5 Δ 32 e compatíveis para o Antígeno Leucocitário Humano (do inglês, Human Leucocyte Antigen - HLA) juntamente com a presença da cepa X4 de HIV que utilizam o receptor celular alternativo CXCR4. (DURAND, et. al. 2020)

Apesar de todo o progresso que a ART tem feito no tratamento do HIV/AIDS, ela não é totalmente eficaz porque não pode reduzir a inflamação crônica ou prevenir a disfunção do sistema imunológico. Além disso, a citopenia contribui significativamente para a redução da efetividade das terapias antirretrovirais, pois ajuda a desenvolver infecções oportunistas e neoplasias da AIDS. Por isso é importante buscar um tratamento definitivo, onde o uso de células-tronco seja um tratamento eficaz. Desta forma, o tratamento do HIV através do transplante de células-tronco hematopoéticas é a maneira de obter uma cura para a infecção do vírus HIV de forma saudável e eficaz (YUAN, et. al. 2019)

3.6. Mecanismo de ação para o tratamento

O CCR5 delta 32 (Δ 32) é uma mutação da variação genética do CCR5 que ocorre devido a uma deleção de 32 pares de bases na região codificadora do gene CRK5, que resulta em uma proteína não funcional. A deleção dos pares de base altera a fase de leitura, afetando as três últimas regiões transmembranares do receptor de quimiocina (SILVA et. al. 2020). O alelo do par de bases CCR5 Δ 32 é um genótipo resistente ao vírus naturalmente (BAUER & ANDERSON, 2013).

A mutação tem característica autossômica recessiva e devido a isso, os indivíduos que são heterocigotos para o CCR5 Δ 32 contém de forma reduzida os

receptores funcionais. No entanto, os indivíduos que são homozigotos para a mutação não apresentam a presença do receptor, tornando-se imunes ao vírus (SILVA et. al. 2020). O par de base 32 deletado que é variante do CCR5 afeta cerca de 1% das pessoas brancas, resultando em receptor CCR5 não-funcional resistente à infecção com cepas de R5 de HIV - a cepa mais comum. (DURAND, et. al. 2020)

Os indivíduos que são heterozigotos para a mutação possuem uma suscetibilidade menor de infecção pelo vírus HIV, bem como uma diminuição do processo de infecção e evolução do HIV para a AIDS. Já os indivíduos homozigotos para o HIV possuem uma resistência à infecção devido a não possuírem receptores CCR5 para o vírus ligar-se (Figura 3) (SILVA et. al. 2020).

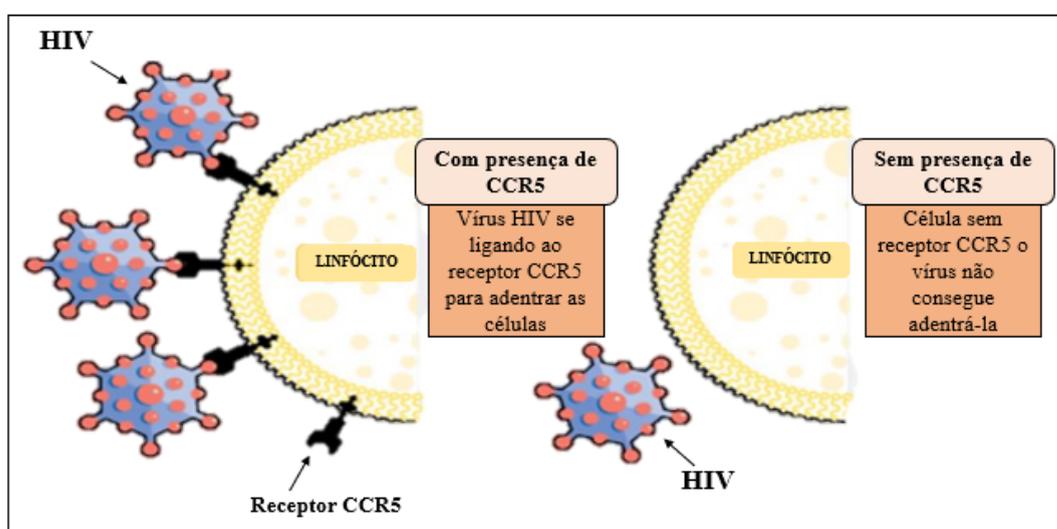


Figura 3: Células com receptores CCR5 em contato com o vírus HIV e células que não possuem o receptor CCR5 quando entram em contato com o vírus.

Fonte: Adaptado de Silva et. al. 2020

3.7. Casos de tratamentos realizados por TMO bem-sucedidos

3.7.1. Paciente de Berlim

O paciente Timothy Ray Brown (também conhecido como “paciente de Berlim”), foi diagnosticado com HIV em 1995 e teve um diagnóstico de leucemia

mielóide aguda (LMA) em 2006 (MAZUR; SCHAUREN, 2020). No ano seguinte, recebeu um transplante alogênico de medula óssea para o tratamento da (LMA) (DURAND, et. al. 2020). Timothy estava realizando a terapia antirretroviral durante os 4 anos que precederam o procedimento e a carga viral se manteve indetectável, e não apresentou doença relacionada a AIDS (MAZUR; SCHAUREN, 2020).

Foi realizado inicialmente para o tratamento da LMA um ciclo de quimioterapia de indução, e, logo depois, um ciclo de quimioterapia de consolidação. Na indução Timothy mostrou inúmeros efeitos hepatotóxicos graves seguidos de uma insuficiência renal, e assim, tendo que interromper a TARV que resultou no rebote viral. A TARV foi retomada sucessivamente e após 3 meses a carga viral novamente se tornou indetectável. Sete meses depois foi indicado o transplante alogênico de células-tronco, pois a leucemia entrou em recidiva (MAZUR; SCHAUREN, 2020).

Selecionaram doador em questão através do Centro Germânico de Doadores de Medula Óssea. Ele era um doador HLA-idêntico e continha o homozigoto para o polimorfismo genético CCR5 Δ 32 (DURAND, et. al. 2020). No decorrer dos 20 meses foram realizadas biópsias e não foi apresentado nenhum retorno de carga viral . Ele viveu durante toda sua vida sem o retorno do HIV para o seu organismo (BAUER; ANDERSON, 2013).

3.7.2. Paciente de Londres

Em 2003, o venezuelano Adam Castillejo foi diagnosticado com HIV-1 e em 2012, desenvolveu um linfoma de Hodgkin estágio IV-B (esclerose nodular). Ele ficou conhecido como o segundo caso de HIV a ser curado. (MAZUR; SCHAUREN, 2020)

Foi indicado que houvesse um transplante alogênico, de um doador não parental para o tratamento do linfoma. O doador teria que ter HLA-idêntico, que apresentaria a mutação CCR5 Δ 32 que poderia ser uma forma de proporcionar a cura para o HIV de acordo com os médicos. (MAZUR; SCHAUREN, 2020).

Em maio de 2016, recebeu um transplante de medula óssea para tratar o Linfoma de Hodgkin. Após o transplante, ele teve uma remissão (ação que consiste

na diminuição dos sintomas/enfraquecimento da doença) do HIV graças ao doador que era homozigoto para CCR5 Δ 32 (mutação que impede que o vírus do HIV entre nas células) e trinta dias depois ele recebeu alta. Houve uma complicação devido a uma infecção pelo vírus Epstein-Barr e a doença do enxerto contra o hospedeiro de grau I, mas foram tratados. Foi avaliado no pós-transplante o retorno de tecidos linfóides em níveis normais, o quimerismo já completo em suas células leucocitárias e nas frações de TCD3 +, e também a perda da expressão do CCR5 na superfícies de células TCD4 e TCD8. A TARV foi suspensa somente após de 16 meses depois do transplante (MAZUR; SCHAUREN, 2020).

Não foi possível localizar o HIV funcional em seu sêmen, líquido cefalorraquidiano, sangue, nódulos linfáticos ou em seu tecido intestinal. Desta forma, o paciente foi a segunda pessoa a ser curada do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). (DURAND, et. al. 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja tratamento com terapias antirretrovirais (TARV) para o vírus HIV, estes medicamentos não fornecem uma cura para o paciente soropositivo, fazendo com que ele permaneça com o vírus em sua forma latente em seu organismo durante toda sua vida. Em casos onde o paciente não realiza o tratamento de forma correta, a infecção pode evoluir para o desenvolvimento da AIDS, podendo levá-lo à morte.

Desta forma, a cura para o HIV/AIDS se tornou uma alternativa possível através do transplante de células-tronco de doadores homozigotos para a mutação CCR5 Δ 32, fazendo com que as células se tornem imunes a entrada do vírus, uma vez que não possuem o receptor CCR5. Esse tipo de tratamento tornou possível a combinação entre a erradicação do vírus de células hospedeiras, juntamente à resposta imune estabelecida graças às células doadoras resistentes ao vírus. Portanto, após a realização do transplante em pacientes infectados por HIV, ele elimina o vírus de suas células hospedeiras, permitindo assim, uma vida sem o vírus no organismo, bem como livre da AIDS.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à nossa família e amigos pelo apoio e agradecer a Deus, principalmente, por nos amparar em cada momento durante todo o processo de formação.

REFERÊNCIAS

BAUER, G. & ANDERSON, J. S. Stem cell transplantation in the context of HIV – how can we cure HIV infection? **Expert Review of Clinical Immunology**, 10(1), 107–116, 2013. Doi:10.1586/1744666x.2014.861326. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1586/1744666X.2014.861326>. Acesso em 17 out. 2022.

CAMPOS, S. F., et. al. Análise Estatística dos Registros de Aspirados de Medula Óssea no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 50(2 supl.2):S21-4, p. 22-24. 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/10/RBAC-2018502-Supl-2-revista-completa.pdf#page=22>. Acesso em 13 set. 2022

CORGOZINHO, M. M., et. al. Transplantes de Medula Óssea no Brasil: Dimensão Bioética. **Revista Latinoamericana de Bioética**. 12(1), p. 36-45, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rlb/v12n1/v12n1a04.pdf>. Acesso em 03 nov. 2022.

DALEY, G. Q. Stem cells and the evolving notion of cellular identity. **The Royal Society Publishing**. RSTB, 370: 20140376, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634003/pdf/rstb20140376.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022.

DURAND, C. M. et. al. . Allogeneic bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for patients with HIV and haematological malignancies: a feasibility study. **The Lancet HIV**, (), S2352301820300734, 2020. Doi:10.1016/S2352-3018(20)30073-4. Disponível em: [https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/S2352-3018\(20\)30073-4](https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/S2352-3018(20)30073-4). Acesso em: 21 out. 2022.

FIGUEIREDO, T. W. B. et. al. Adverse reactions on day zero of hematopoietic stem cell transplantation: integrative review. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, 39(0), 2018. Doi:10.1590/1983-1447.2018.20180095. Disponível em: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1590/1983-1447.2018.20180095>. Acesso em: 24 out. 2022.

HURT, C. B. et. al. Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. **Sex Transm Dis**. 44(12): 739–746. Dezembro, 2017. Doi: 10.1097/OLQ.0000000000000719. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718364/#_ffn_sectitle. Acesso em 02 nov. 2022

LOPES, A. O. L. et. al.. Aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes infectados por HIV. **RBAC**. RBAC 51(4):296-9, 2019. DOI: 10.21877/2448-3877.201900721. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/04/RBAC-vol-51-4-2019-ref-721.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022.

MAZUR, B. F.; SCHAUREN, J. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas em Pacientes Infectados com HIV-1. **Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 13 n. n. 27: 68-74, maio de 2020. Disponível em: <https://interin.udp.br/index.php/GR1/article/view/2634/2147>; Acesso em 28 out. 2022.

MELLO, L. Para além da fada do dente: Células-tronco obtidas a partir da polpa do dente de leite. **Profissão Biotec**. ISSN 2675-6013. v. 8, 2021. Disponível em: <https://profissaobiotec.com.br/celulas-tronco-obtidas-a-partir-da-polpa-do-dente-de-leite/>. Acesso em 27 out. 2022.

NETO, L. F. S. P. et. al. Protocolo brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. **Consenso**. Brasília, 30(Esp.1):e2020588, 2021. Doi: 10.1590/S1679-4974202100013.esp1. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v30nesp1/2237-9622-ess-30-esp1-e2020588.pdf>. Acesso em 28 out. 2022.

PIRES, A.F.N.P.C, et. al. Diagnóstico do HIV. **Ministério da Saúde**. Santa Catarina, n. 1 p-4-10, 2014. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_hiv_2014.pdf. Acesso em 28 out. 2022

RASHID, M.; SCHECHTER, M. Manual de HIV/AIDS. **Thieme Revinter**. v. 10. p. 11-12. 2020. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=WwBnDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT3&dq=hiv+aids&ots=myn3RucW1t&sig=Vt4pctJiZIsjptY0JPA5EAX5hQQ#v=onepage&q=hiv%20aids&f=false>. Acesso em 13 set. 2022

SILVA, D. F. et. al. O Genótipo CCR5 Δ 32 em pacientes infectados pelo HIV candidatos à transplante de medula. **Brazilian Journal Of Development**. Curitiba, v. 3, n. 3, p. 5082-5106 may/jun. 2020. Disponível em: .Acesso em 28 out. 2022.

SILVA, M.J.S., et. al. Desenvolvimento de Doenças e Complicações Após Transplante de Medula Óssea. **Brazilian Journal Of Development**. v. 6. n. 12. p.98279-98294. 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/21622/17245>. Acesso em 13 set. 2022

TSUKAMOTO, T. Hematopoietic Stem/Progenitor Cells and the Pathogenesis of HIV/AIDS. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, 10(), 60, 2020. Doi:10.3389/fcimb.2020.00060. Disponível em: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.3389/fcimb.2020.00060>. Acesso em 14 out. 2022.

YUAN, Y. HIV-1 Tat protein inhibits the hematopoietic support function of human bone marrow mesenchymal stem cells. **Elsevier**, 273-197756, 2019. Doi:10.1016/j.virusres.2019.197756. Disponível em: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.virusres.2019.197756>. Acesso em: 20 out. 2022