

# **Terapêutica atual e perspectivas futuras da imunoterapia por meio dos Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) em células T no tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV): Uma revisão sistemática**

**Current therapeutics and future perspectives of immunotherapy through Chimeric Antigen Receptors (CARs) in T cells in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection: A systematic review**

**Terapêutica actual y perspectivas futuras de la inmunoterapia mediante Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) en células T en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): Una revisión sistemática**

Recebido: 21/06/2025 | Revisado: 26/06/2025 | Aceitado: 26/06/2025 | Publicado: 28/06/2025

## **Leandro Maia Leão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8393-687X>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: leandro-maia@hotmail.com

## **Josemir de Almeida Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3295-1006>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: josemir.lima@cesmac.edu.br

## **Karina Brandão Menezes Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5915-5689>  
Centro Universitário de Maceió UNIMA, Brasil  
E-mail: karinabml@hotmail.com

## **Roberta Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-5669>  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas UNCISAL, Brasil  
E-mail: beta.lima@uncisal.edu.br

## **Geórgia Maria Ricardo Félix dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-597X>  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas UNCISAL, Brasil  
E-mail: georgia.felix@uncisal.edu.br

## **Milton Vieira Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7672-0691>  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas UNCISAL, Brasil  
E-mail: milton.costa@uncisal.edu.br

## **Waléria Dantas Pereira Gusmão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4549-1363>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: waleriadantasnut@gmail.com

## **Amanda Cavalcante de Macêdo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-2771>  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas UNCISAL, Brasil  
E-mail: amanda.macedo@uncisal.edu.br

## **Kleytonn Giann Silva de Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9766-4564>  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira IMIP, Brasil  
E-mail: ktnsantana@gmail.com

## **Katharina Jucá de Moraes Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0002-3133>  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas UNCISAL, Brasil  
E-mail: katharinajuca@yahoo.com.br

## **Luciana da Silva Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-138X>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: luciana.viana@cesmac.edu.br

## Resumo

A Terapia Antirretroviral (TARV) controla o *HIV*, mas não erradica o vírus, exigindo tratamento vitalício. A imunoterapia *CAR-T* (Receptores de Antígenos Quiméricos), surge como uma abordagem terapêutica promissora. Objetivou-se analisar as evidências atuais, limitações e perspectivas futuras da imunoterapia *CAR-T* para o *HIV*. Trata-se de uma revisão sistemática seguindo as diretrizes *PRISMA2020* e do protocolo *SWIM*, a busca ocorreu nas bases *PubMed*, *Embase*, *Scopus* e *Web Of Science*, adicionando buscas complementares nas plataformas *ScienceDirect*, *Nature* e *ClinicalTrials*, entre 2020 a 2025. Aplicados critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 25 artigos. Avanços significativos no desenho das células *CAR-T* para o *HIV*, como as *DuoCAR-T* e as baseadas em Anticorpos Amplamente Neutralizantes (*bNAbs*), aumentaram a eficácia *in vivo* e o combate ao escape viral; a proteção das células *CAR-T* com inibidores C34-CXCR4 e CCR5, mostraram-se cruciais na persistência e efeito antiviral; o uso da Rapamicina para reverter a exaustão celular e da proteína Nef objetivando mitigar a rejeição imunológica alogênica. Apesar do sucesso em reduzir o reservatório viral, a diversidade do envelope viral, o acesso aos santuários anatómicos e a segurança do tratamento continuam sendo desafios. O futuro da terapia, que possui grande potencial, foca na combinação de *CARs* multiespecíficos com Agentes Reversores de Latência (*LRAs*) para melhorar a persistência, direcionamento e segurança. Contudo, são necessários ensaios clínicos mais robustos para validar sua aplicação e ampliar sua eficácia.

**Palavras-chave:** Imunoterapia Celular Adotiva; Terapia CAR com Células T; Terapia por Receptor de Antígeno Quimérico; Vírus da Imunodeficiência Humana; HIV.

## Abstract

Antiretroviral Therapy (ART) controls HIV but does not eradicate the virus, requiring lifelong treatment. CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) immunotherapy emerges as a promising therapeutic approach. The objective was to analyze the current evidence, limitations, and future perspectives of CAR-T immunotherapy for HIV. This is a systematic review following the PRISMA2020 guidelines and the SWIM protocol; the search was conducted in the PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science databases, with complementary searches on the ScienceDirect, Nature, and ClinicalTrials platforms, for the period of 2020 to 2025. After applying inclusion and exclusion criteria, 25 articles were selected. Significant advances in the design of CAR-T cells for HIV, such as DuoCAR-T and those based on broadly neutralizing antibodies (bNAbs), have increased *in vivo* efficacy and have countered viral escape. The protection of CAR-T cells with C34-CXCR4 and CCR5 inhibitors proved crucial in persistence and antiviral effect. The use of Rapamycin to reverse cellular exhaustion and the Nef protein to mitigate allogeneic immune rejection were also investigated. Despite success in reducing the viral reservoir, challenges remain, including the diversity of the viral envelope, access to anatomical sanctuaries, and treatment safety. The future of the therapy, which has great potential, focuses on combining multispecific CARs with Latency-Reversing Agents (LRAs) to improve persistence, targeting, and safety. However, more robust clinical trials are needed to validate its application and expand its efficacy.

**Keywords:** Adoptive Cellular Immunotherapy; CAR T-cell Therapy; Chimeric Antigen Receptor Therapy; Human Immunodeficiency Virus; HIV.

## Resumen

La Terapia Antirretroviral (TARV) controla el VIH, pero no erradica el virus, lo que requiere un tratamiento de por vida. La inmunoterapia *CAR-T* (Receptores de Antígenos Quiméricos) surge como un enfoque terapéutico prometedor. El objetivo fue analizar las evidencias actuales, limitaciones y perspectivas futuras de la inmunoterapia *CAR-T* para el VIH. Se trata de una revisión sistemática que sigue las directrices *PRISMA2020* y el protocolo *SWIM*; la búsqueda se realizó en las bases de datos *PubMed*, *Embase*, *Scopus* y *Web of Science*, añadiendo búsquedas complementarias en las plataformas *ScienceDirect*, *Nature* y *ClinicalTrials*, entre 2020 y 2025. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 25 artículos. Avances significativos en el diseño de las células *CAR-T* para el VIH, como las *DuoCAR-T* y las basadas en Anticuerpos Ampliamente Neutralizantes (*bNAbs*), aumentaron la eficacia *in vivo* y el combate al escape viral. La protección de las células *CAR-T* con inhibidores como C34-CXCR4 y CCR5 resultó crucial para la persistencia y el efecto antiviral. También se investigó el uso de la Rapamicina para revertir el agotamiento celular y de la proteína Nef con el objetivo de mitigar el rechazo inmunológico alogénico. A pesar del éxito en la reducción del reservorio viral, la diversidad de la envoltura viral, el acceso a los santuarios anatómicos y la seguridad del tratamiento siguen siendo desafíos. El futuro de la terapia, que tiene un gran potencial, se centra en la combinación de *CARs* multiespecíficos con Agentes Reversores de Latencia (*LRAs*) para mejorar la persistencia, la orientación y la seguridad. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos más robustos para validar su aplicación y ampliar su eficacia.

**Palabras clave:** Inmunoterapia Celular Adoptiva; Terapia CAR con Células T; Terapia con Receptores de Antígenos Quiméricos; Virus de la Inmunodeficiencia Humana; VIH.

## 1. Introdução

Esse estudo teve como objeto de análise a imunoterapia através da modificação genética de células linfocitárias T por meio de Receptores de Antígenos Quiméricos (*CARs*), como alternativa de tratamento para a infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (*HIV*); onde a análise realizada abrangeu os modelos terapêuticos anteriores aos *CARs*, como a Terapia Antirretroviral (TARV) e transplante de células-tronco hematopoiéticas, a imunoterapia *CAR-T* propriamente dita, sua eficácia, limitações, desafios e perspectivas futuras; a justificativa desse estudo ocorreu através de evidências científicas consistentes sobre essa terapia inovadora e a busca por alternativas terapêuticas eficazes no combate a infecção do *HIV*.

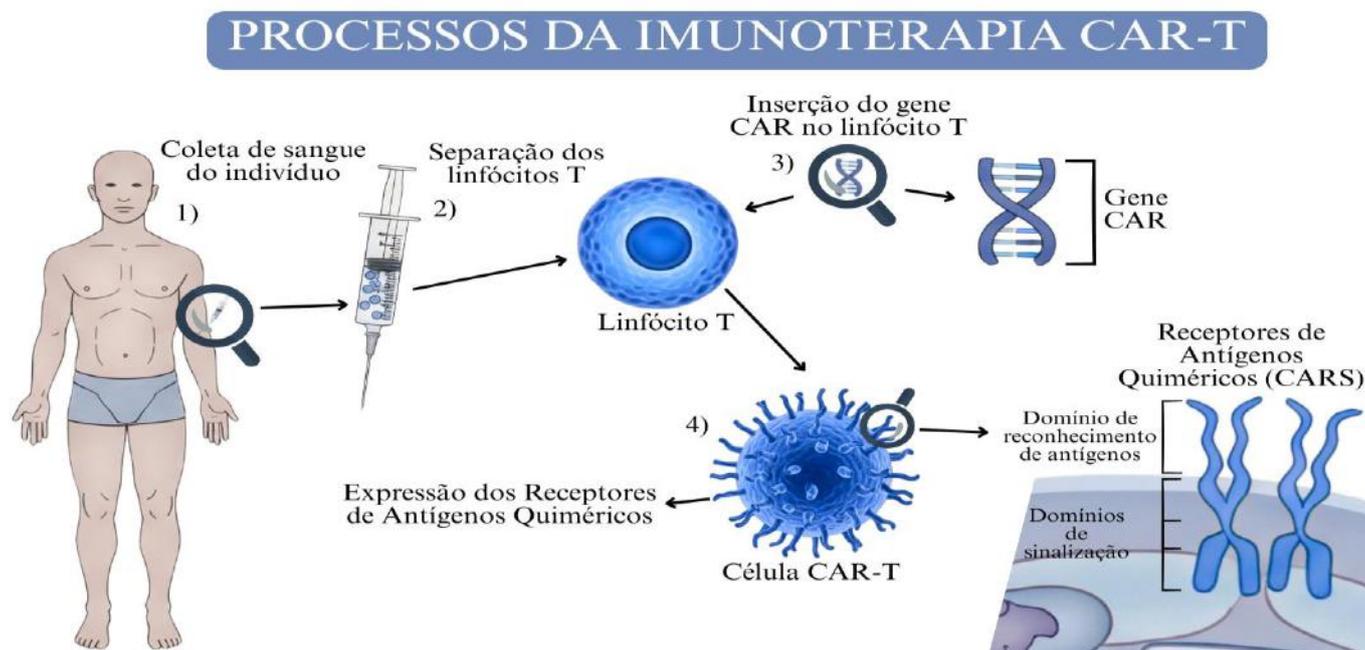
A infecção pelo *HIV* tem sido uma pandemia silenciosa, afetando milhões de pessoas no mundo e tornando-se um desafio de saúde global; embora a TARV tenha sido considerada uma revolução no tratamento de pessoas infectadas pelo *HIV*, permitindo a supressão da replicação viral a níveis indetectáveis e prevenindo a progressão para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*AIDS*), ela não consegue erradicar completamente o vírus por conta de seu *modus operandi* (Qi *et al.*, 2020; Armani-Tourret *et al.*, 2024).

O mecanismo de infecção do *HIV* estabelece reservatórios virais latentes em células de longa duração, principalmente células T CD4+, que persistem mesmo em indivíduos com carga viral suprimida; a interrupção da TARV invariavelmente leva ao rebote viral, destacando a necessidade de estratégias terapêuticas que visem identificar e eliminar esses reservatórios para alcançar uma cura funcional ou remissão sustentada da infecção (Qi *et al.*, 2020; Anthony-Gonda *et al.*, 2022).

Já ocorreram casos onde a infecção pelo *HIV* teve uma cura, sendo uma remissão sustentada e eficaz, ocorrendo após transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 como tratamento visando a remissão de leucemias em estudos de coorte com pacientes infectados pelo *HIV*; isso mostrou para a comunidade científica que o objetivo de remissão total e sustentada do *HIV* é algo possível de ser alcançado, entretanto, essa via terapêutica possui grandes desafios, o principal é sua elevada morbimortalidade, o que torna limitada a disseminação em massa dessa modalidade terapêutica e, fazendo com que ocorram maiores buscas por tratamentos alternativos que visam a remissão total e sustentada dessa infecção (Su; Mueller; Goldstein, 2024).

Já a imunoterapia de células T modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos (*CAR-T*), surgiu como uma abordagem terapêutica promissora, demonstrando um sucesso notório no tratamento de cânceres do sistema hematopoiético primeiramente; a imunoterapia *CAR-T* funciona através da modificação genética de células linfocitárias T, onde o procedimento pode ocorrer tanto por células autólogas (advindas do próprio paciente), quanto alogênicas (partindo de doadores saudáveis); a inserção do gene *CAR* visa expressar os Receptores de Antígenos Quiméricos, que são proteínas de membrana que possuem sua capacidade amplificada em reconhecimento de antígenos de superfície e sinalização, sendo assim, direcionadas para células alvo específicas, como as células cancerígenas, promovendo assim sua eliminação mediante processos apoptóticos ou de citotoxicidade; essa estratégia tem o potencial de superar as limitações da TARV no tratamento do *HIV*, direcionando e eliminando as células infectadas pelo vírus, incluindo aquelas que compõem os reservatórios latentes (Anthony-Gonda *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2023).

**Figura 1** - Representação esquemática dos processos da imunoterapia CAR-T.



Legenda: O esquema ilustra as etapas principais do processo de imunoterapia com células CAR-T; 1) iniciando com a coleta de sangue do indivíduo; 2) Ocorre a separação dos linfócitos T; 3) A inserção do gene CAR no linfócito T (ocorrendo através de um lentivírus); 4) Ocorrendo a expressão dos Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs), formando a Célula CAR-T. Os CARs são detalhados, mostrando o domínio de reconhecimento de antígenos e os domínios de sinalização intracelular que a capacitam a reconhecer antígenos alvo.

Nota: Imagem gerada com o software Gemini 2.5 Pro, em 14 de junho de 2025, com o *prompt* "Crie uma imagem em esquema que ilustra algumas etapas da imunoterapia CAR-T, iniciando com a coleta de sangue do indivíduo, a separação dos linfócitos T, a inserção do gene CAR no linfócito T, a modificação dele em célula CAR-T (expressando os Receptores de Antígenos Quiméricos na membrana celular) e um detalhamento da membrana celular com os CARs presentes. A imagem precisa ser entre 2D e 2,5D e ter o fundo branco".

Fonte: Autores (2025).

O sucesso obtido pela imunoterapia *CAR-T* na área oncológica foi o que impulsionou a investigação de sua aplicação em outros contextos imunológicos, como o da infecção pelo *HIV*; a capacidade das células *CAR-T* de serem projetadas para reconhecer e matar células infectadas pelo *HIV*, independentemente da apresentação de antígenos pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (*MHC*), oferece uma vantagem significativa sobre as respostas das células T endógenas, que muitas vezes são ineficazes no controle da viremia e podem se tornar parte do reservatório viral (Li *et al.*, 2023; Su; Mueller; Goldstein, 2024). Segundo Chhabra *et al.* (2025) a imunoterapia *CAR-T* possui potencial para tornar-se uma modalidade terapêutica eficaz contra o *HIV*, entretanto, ainda possui limitações e desafios que precisam ser transpassados, como o escape viral e o acesso a reservatórios latentes de células infectadas pelo vírus, chamados de "santuários anatômicos".

Face ao exposto, mostra-se relevante responder à questão norteadora dessa pesquisa "Qual a terapêutica atual e perspectivas futuras da imunoterapia celular adotiva por receptores de antígenos quiméricos voltada ao tratamento da infecção por *HIV*?"

O desenvolvimento dessa modalidade terapêutica conota grande relevância diante da melhora da qualidade de vida de pacientes e a insustentabilidade de outras vias de tratamento voltadas a infecção pelo *HIV*. Compreender melhor os fatores contribuintes, assim como os desafios que a imunoterapia *CAR-T* enfrenta, torna-se essencial para aprimorar os resultados clínicos, contribuindo assim para o avanço significativo no tratamento de pacientes infectados pelo *HIV*. Portanto, é de suma importância a ampliação do conhecimento de profissionais da saúde acerca dessas tecnologias inovadoras e emergentes.

Sendo assim, o objetivo desta revisão sistemática é, portanto, avaliar as evidências científicas atuais sobre a utilização da imunoterapia *CAR-T* no tratamento da infecção pelo *HIV*, da sua eficácia, os obstáculos que precisam ser superados e as perspectivas futuras desse tratamento.

## 2. Métodos

A pesquisa realizada foi de caráter qualitativo (Pereira *et al.*, 2018), por meio de um estudo de natureza bibliográfica (Snyder, 2019), para conduzir uma revisão sistemática com o objetivo de sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a aplicação da imunoterapia *CAR-T* como alternativa de tratamento para a infecção pelo *HIV*. O método desta revisão sistemática foi moldada de acordo com diretrizes do *PRISMA2020* (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) utilizando o protocolo particionado *SWIM* (*Synthesis Without Meta Analysis*) (Campbell *et al.*, 2020).

O protocolo *SWIM* é um relatório desenvolvido para revisões sistemáticas, realizando a síntese dos dados quantitativos sobre os efeitos de intervenções em situações onde a realização de uma metanálise estatística tradicional é inviável e/ou inapropriada devido a fatores como heterogeneidade nos desenhos dos estudos, intervenções, resultados ou relatos incompletos das estimativas de efeito (Campbell *et al.*, 2020).

O *SWIM* é particularmente relevante para o propósito deste estudo, dada a natureza diversificada da pesquisa sobre imunoterapia com células *CAR* para *HIV*, que abrange estudos pré-clínicos com vários modelos *in vitro*, *in vivo* e diferentes fases de ensaios clínicos com desenhos e medidas de resultado com múltiplas variáveis; essa heterogeneidade torna uma análise estatística direta dos dados (metanálise) potencialmente enganosa ou impossível de ser produzida nessa fase. Portanto, a estrutura *SWIM* fornece uma metodologia robusta e transparente para sintetizar a evidência disponível em um formato narrativo estruturado.

Os nove itens principais da diretriz *SWIM* serviram como a espinha dorsal estrutural para a subsequente síntese das evidências sobre a imunoterapia com células *CAR* voltadas ao tratamento do *HIV* no presente estudo. A visualização mais detalhada dos itens da estrutura *SWIM* que foram utilizados para a transparência da síntese metodológica desse artigo foram apresentados na Quadro 1.

**Quadro 1** - Relatório *SWIM*: síntese das evidências sobre imunoterapia com células *CAR-T* para o *HIV*.

ITEMS SWIM	DESCRIÇÃO DA APLICAÇÃO NA IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS <i>CAR-T</i> PARA <i>HIV</i>
<b>ITEM 1:</b> Agrupamento de estudos para síntese	Os trechos de pesquisa foram agrupados em três categorias principais: estudos pré-clínicos (investigações <i>in vitro</i> e em modelos animais humanizados); ensaios clínicos (estudos envolvendo participantes humanos) e revisões (artigos que sintetizam as pesquisas existentes). Essa categorização permite uma síntese lógica da evidência, desde a pesquisa laboratorial fundamental até os estudos em humanos e, finalmente, a visão geral da terapia, visualizando as perspectivas futuras, por conta disso, os estudos também foram agrupados em subgrupos, sendo eles: abordagem terapêutica para superar os desafios da terapia <i>CAR-T</i> anti- <i>HIV</i> , como: 1) Desenho do <i>CAR</i> para amplitude e eficácia (ex: Duo <i>CARs</i> , <i>CARs</i> baseados em bNAb); 2) Estratégias para aumentar a persistência e combater a exaustão (ex: combinação com Rapamicina, uso de células T específicas para CMV); e 3) Mecanismos para evitar a rejeição imunológica (ex: uso da proteína Nef).
<b>ITEM 2:</b> Descrever a métrica padronizada e os métodos de transformação utilizados	As métricas padronizadas chave identificadas incluíram: redução da carga viral (cópias de RNA do <i>HIV</i> por mL de plasma); alterações na contagem de células CD4+ (número de células T CD4+ por $\mu$ L de sangue); tempo para o rebote viral (duração até que a carga viral do <i>HIV</i> se torne detectável após a interrupção da TARV); perfis de segurança (incidência e gravidade de eventos adversos como CRS e ICANS); persistência de células <i>CAR-T</i> (duração em que as células <i>CAR-T</i> geneticamente modificadas permanecem detectáveis no corpo do paciente) e redução no reservatório viral latente (medida através do RNA viral associado a células e provírus intactos). Não foram identificados métodos de transformação estatística complexos sendo aplicados consistentemente aos efeitos de intervenção relatados. A síntese envolveu principalmente a sumarização dos valores relatados e a direção dos efeitos observados para essas métricas chave nos diferentes estudos.
<b>ITEM 3:</b> Descrever os métodos de síntese	A síntese envolveu uma abordagem descritiva e narrativa, resumindo os achados de cada grupo de estudos separadamente. Para estudos pré-clínicos, o foco foi na eficácia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de diferentes desenhos de <i>CARs</i> e seus alvos. Para ensaios clínicos, a síntese se concentrou nos resultados de segurança e tolerabilidade relatados, bem como em qualquer evidência preliminar de eficácia clínica. Para revisões, a síntese visa identificar tendências gerais, desafios recorrentes e direções futuras consistentemente propostas na área.

<b>ITEM 4:</b> Critérios utilizados para priorizar os resultados para resumo e síntese	Os critérios de priorização incluíram: Recência da publicação (ênfase em estudos publicados a partir de 2020); relevância clínica (maior prioridade para resultados de ensaios clínicos envolvendo participantes humanos e estudos in vivo em modelos animais humanizados), impacto do periódico (maior peso para revisões e artigos de pesquisa originais publicados em periódicos de alto impacto) e clareza e completude da informação (priorização de trechos que fornecem informações mais detalhadas e abrangentes).
<b>ITEM 5:</b> Investigação da heterogeneidade nos efeitos relatados	Existe heterogeneidade nos efeitos relatados da terapia com células CAR-T para HIV devido a diferenças nos desenhos dos CARs (alvejando diferentes antígenos do HIV, utilizando diferentes domínios coestimulatórios, utilizando diferentes gerações de CARs e empregando estratégias inovadoras na imunoterapia CAR-T como as células duoCARs); populações de pacientes (diferenças no estágio da doença, tratamentos anteriores e estado geral de saúde) e desenhos de estudo e métodos (variações nos regimes de dosagem, terapias de condicionamento e medidas de resultado). A heterogeneidade foi explorada na seção 'Discussão' ao comparar diretamente os resultados de diferentes construções de CARs. Por exemplo, foi destacada a superioridade das células DuoCAR-T com domínios 4-1BB e CD28 em comparação com as de domínio único no controle da perda de células T CD4+
<b>ITEM 6:</b> Certeza da evidência	A certeza da evidência é atualmente moderada devido ao número relativamente pequeno de ensaios clínicos conduzidos especificamente para terapia com células CAR para HIV em comparação com a oncologia, a natureza de fase inicial de muitos dos ensaios clínicos, focando principalmente na segurança e eficácia preliminar e a dependência de estudos pré-clínicos para grande parte da evidência sobre novos desenhos de CARs, desenvolvimento de novas gerações de CARs e seus mecanismos.
<b>ITEM 7:</b> Métodos de apresentação de dados	Os dados sintetizados foram apresentados principalmente em formato de tabela, abordando os principais aspectos dos estudos selecionados para compor essa revisão sistemática. Resumos narrativos dos achados para cada agrupamento acompanharam a tabela nos resultados. As características chave do estudo (desenho do estudo, principais resultados, objetivo e alvo do estudo) foram observadas no decorrer da redação do presente artigo.
<b>ITEM 8:</b> Relato dos resultados	Os resultados foram relatados resumindo os achados chave para cada agrupamento (estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, revisões) localizados na tabela 3. Isso incluiu os tipos de CARs investigados, os principais resultados observados (redução da carga viral, alterações de CD4+, tempo para o rebote, segurança), e as conclusões gerais tiradas da pesquisa; após isso, foi realizada a discussão do presente estudo e tiradas as conclusões da revisão.
<b>ITEM 9:</b> Limitações da síntese	A síntese foi limitada pelo número ainda pequeno de estudos abordando a imunoterapia CAR-T voltada ao tratamento do HIV, outro fato importante a ser abordado é a heterogeneidade dos estudos incluídos em termos de desenho, construções de CARs e medidas de resultado, o que limita a capacidade de realizar comparações diretas. A síntese do presente estudo baseou-se em descrições narrativas, em vez de metanálise estatística. Também sendo notórias nas principais limitações da síntese, o número restrito de ensaios clínicos em humanos para a terapia CAR-T anti-HIV

Fonte: Autores (2025).

O desenvolvimento da questão norteadora da pesquisa foi realizado através da estratégia PICO (População/Paciente; Intervenção; Comparação e Desfecho/*Outcome*) (Hosseini *et al.*, 2024). Ao final, a estratégia PICO ficou: Pacientes (P): Indivíduos infectados pelo *HIV*; Intervenção (I): Uso da imunoterapia por células T modificadas pelo *CAR* (*Chimeric Antigen Receptor*); Comparação (C): Terapias convencionais e/ou Ausência de Intervenção; Desfecho/*Outcome* (O): Controle funcional, erradicação da carga viral do *HIV*, erradicação dos reservatórios virais latentes, reconstituição imunológica (*reset* imunológico), desafios da imunoterapia *CAR-T* para tratamento do *HIV* e perspectivas futuras.

Foram conduzidas buscas sistemáticas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, sendo identificados os que estavam de acordo com o objetivo geral do estudo, sendo selecionados somente artigos no idioma inglês, o recorte temporal da busca selecionou artigos publicados nos últimos 5 anos (2020 a 2025), ao final, foram inclusos apenas artigos com texto completo disponível. As estratégias de busca sistemática principal nas bases de dados foram melhor organizadas e podem ser contempladas na ilustração do Quadro 2.

**Quadro 2** - Estratégias de busca sistemática principal nas bases de dados.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	ARTIGOS ENCONTRADOS
PubMed	( "Receptors, Chimeric Antigen"[Mesh] OR "Immunotherapy, Adoptive"[Mesh] OR "CAR-T"[tiab] OR "CAR T"[tiab] OR "Chimeric Antigen Receptor*"[tiab] OR "adoptive cell therap*"[tiab] ) AND ( "HIV"[Mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR "HIV"[tiab] OR "Human Immunodeficiency Virus"[tiab] OR "AIDS"[tiab] )	174
Embase	( ('chimeric antigen receptor t cell'/exp OR 'adoptive t cell therapy'/exp) OR ('car t':ti,ab,kw OR 'car-t':ti,ab,kw OR 'chimeric antigen receptor':ti,ab,kw) ) AND ( ('human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome'/exp) OR ('hiv':ti,ab,kw OR 'human immunodeficiency virus':ti,ab,kw OR 'aids':ti,ab,kw) )	593
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( "car t" OR "car-t" OR "chimeric antigen receptor*" OR ( "adoptive cell*" W/3 therap* ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( hiv OR "human immunodeficiency virus" OR aids OR "acquired immunodeficiency syndrome" )	639
Web Of Science	(TS=("car t" OR "car-t" OR "chimeric antigen receptor*") OR TS=("adoptive cell*" NEAR/3 therap*)) AND (TS=(hiv OR "human immunodeficiency virus" OR aids OR "acquired immunodeficiency syndrome"))	312

Fonte: Autores (2025).

Adicionalmente, também foram realizadas buscas complementares nas seguintes plataformas: *ScienceDirect* (*Elsevier*) e *Nature*, com o objetivo de identificar artigos que pudessem não ter sido capturados pela busca sistemática principal. Os artigos relevantes identificados por meio da busca complementar foram adicionados para a fase de triagem. As estratégias de busca complementar nas plataformas foram melhor organizadas e podem ser contempladas na ilustração do Quadro 3.

**Quadro 3** - Estratégias de busca complementar nas plataformas.

PLATAFORMAS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	ARTIGOS ENCONTRADOS
ScienceDirect	("CAR T" OR "CAR-T" OR "chimeric antigen receptor*" OR ("adoptive cell*" w/3 therap*)) AND (HIV OR "human immunodeficiency virus" OR AIDS) afunilado pelo recorte temporal (2020 a 2025), idioma inglês e artigos de acesso aberto	1245
Nature	("CAR-T" OR "chimeric antigen receptor") AND (HIV OR AIDS)	496

Fonte: Autores (2025).

Os termos de busca utilizados foram baseados nos descritores da *Medical Subject Headings (MeSH)*, a saber: ‘‘CAR-T Cell\* Therapy’’ OR ‘‘Immunotherapy AND CAR-T Cell\*’’ AND ‘‘HIV’’ OR ‘‘AIDS’’, tendo sido personalizados para melhorar o escopo da busca sistemática principal para cada uma das bases de dados e também para a busca complementar nas plataformas *ScienceDirect* e *Nature*.

Adicionalmente, foi realizada uma busca nos registros de ensaios clínicos da plataforma *ClinicalTrials* do governo dos Estados Unidos da América, afim de identificar a existência de resultados prévios dentro do recorte temporal de 2020 a 2025, que ainda não tivessem sido divulgados por artigos científicos, a estratégia de busca empregada foi: ("CAR-T" OR "Chimeric Antigen Receptor") AND (HIV OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"). Contudo, nenhum registro que atendessem aos

critérios foi identificando, sendo encontrados somente estudos em fase de recrutamento de voluntários, que ainda não publicaram resultados prévios e/ou estudos já concluídos e com artigos completos já publicados.

Os critérios de inclusão e exclusão que foram empregados no presente estudo estão elaborados em tabela para melhor organização visual. Estão completos e ilustrados no Quadro 4.

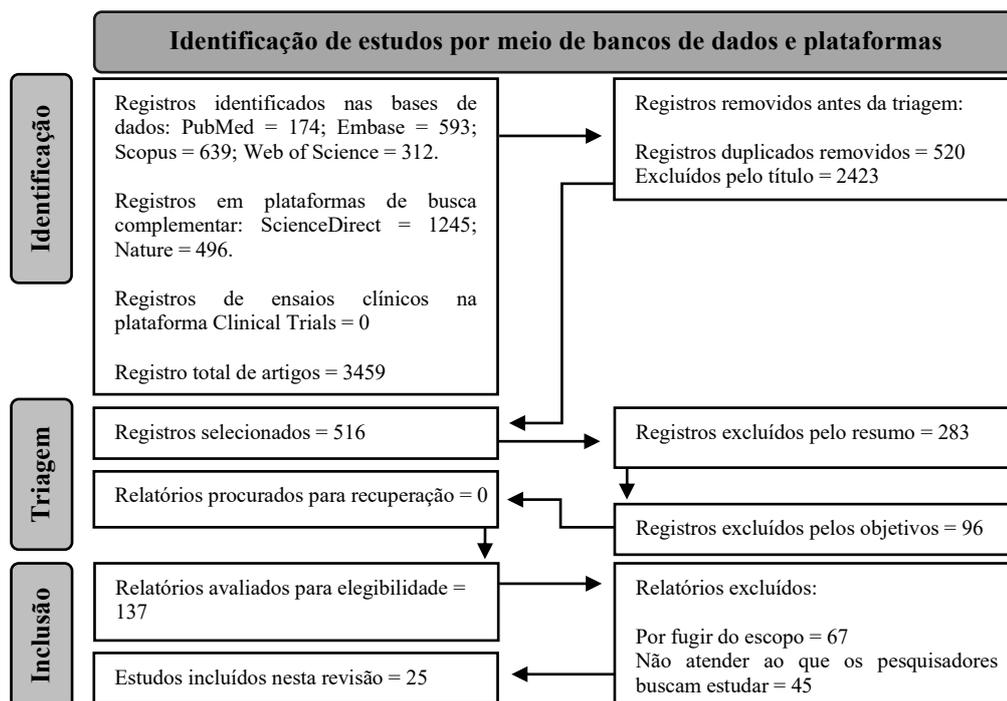
**Quadro 4 - Critérios de Inclusão e Exclusão.**

CRITÉRIOS	DADOS
INCLUSÃO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudos realizados e publicados dentro dos últimos 5 anos (2020 a 2025);</li><li>• Artigos completos publicados nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Web of Science;</li><li>• Artigos completos publicados nas plataformas ScienceDirect e Nature;</li><li>• Artigos publicados no idioma inglês;</li><li>• Estudos que abordem o objetivo geral da presente pesquisa;</li><li>• Estudos que investigam a imunoterapia CAR-T para o tratamento da infecção pelo HIV;</li><li>• Estudos que reportam resultados relacionados à remissão parcial ou total da infecção pelo HIV;</li><li>• Estudos que abordem as limitações e desafios da imunoterapia CAR-T no tratamento da infecção pelo HIV;</li><li>• Artigos de revisões sistemáticas, revisões narrativas, revisões de literatura, estudos originais, estudos pré-clínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, ensaios clínicos em todas as fases;</li><li>• Resultados prévios de ensaios clínicos registrados na plataforma Clinical Trials GOV que ainda não foram publicados em artigos científicos.</li></ul>
EXCLUSÃO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artigos duplicados;</li><li>• Estudos que não discutam sobre a imunoterapia CAR-T;</li><li>• Estudos que não discutam sobre a imunoterapia CAR-T utilizada em pacientes infectados pelo HIV;</li><li>• Artigos que não são revisões ou pesquisas originais, como opiniões sem dados empíricos ou editoriais;</li><li>• Estudos com dados inadequados ou irrelevantes para responder à pergunta do presente estudo;</li><li>• Artigos que não estão focados diretamente produtos CAR-T e sua interação com o HIV;</li><li>• Artigos que não abordem a imunoterapia CAR-T e/ou o HIV/AIDS;</li><li>• Resultados prévios de ensaios clínicos que foram registrados fora do recorte temporal 2020 a 2025.</li></ul>

Fonte: Autores (2025).

A seleção dos estudos ocorreu através da leitura e análise dos artigos com base no título, resumo e descritores, quando deixavam notório que se enquadravam nos critérios de elegibilidade adotados, o artigo completo era lido, a partir dessa estratégia os estudos relevantes foram analisados em texto completo, sendo selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade do presente estudo. O fluxograma completo de seleção da amostra dos artigos pode ser melhor visualizada na Figura 2.

**Figura 2 - Fluxograma de seleção da amostra dos artigos.**



Fonte: Autores (2025).

Sobre a extração dos dados, os pesquisadores de maneira independente, extraíram as informações dos artigos publicados utilizando de protocolo pré-estabelecido. Durante a extração dos dados qualitativos para análise, foram checadas as seguintes informações: Autores, revista, ano de publicação do artigo, desenho do estudo, população, critérios de inclusão e exclusão empregados, qual o instrumento de coleta de dados utilizado, possíveis variáveis estudadas e principais desfechos dos estudos.

A análise dos estudos ocorreu de forma qualitativa, descritiva/narrativa, tendo sido resumidas as categorias de análise de cada grupo de estudos de forma separada em: Estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e revisões; a divisão pode ser melhor visualizada na Quadro 5.

**Quadro 5 - Divisão dos estudos para análise qualitativa, descritiva/narrativa.**

DIVISÃO DA ANÁLISE QUALITATIVA POR TIPO DE ESTUDO		
GRUPO	TIPO DE ESTUDO	IMUNOTERAPIA CAR-T VOLTADA AO TRATAMENTO DO HIV
G1	PRÉ-CLÍNICOS	1.Capacidade terapêutica para <i>HIV</i> . 2.Efeitos adversos observados <i>in vivo</i> . 3.Limitações terapêuticas <i>in vivo</i> .
G2	ENSAIOS CLÍNICOS	1.Capacidade terapêutica para carga viral do <i>HIV</i> . 2.Contagem de células CD4 no organismo. 3.Tempo para rebote viral sem TARV. 4.Efeitos adversos observados em humanos ( <i>CRS</i> ou <i>ICANS</i> ). 5.Duração das células <i>CAR-T</i> anti- <i>HIV</i> no organismo. 6.Redução do reservatório viral latente.
G3	REVISÕES	1.Desenho da célula <i>CAR-T</i> . 2.Antígeno do <i>HIV</i> alvejado. 3.Limitações atuais da imunoterapia <i>CAR-T</i> anti- <i>HIV</i> . 4.Perspectivas futuras da imunoterapia <i>CAR-T</i> anti- <i>HIV</i> .

Fonte: Autores (2025).

Para analisar o nível de evidência, foi utilizada a seguinte classificação: 1. Revisões sistemáticas e/ou metanálises; 2. Revisões sistemáticas de estudos qualitativos e/ou descritivos sem metanálise; 3. Revisões qualitativas e descritivas; 4 Estudos clínicos originais; 5 Resultados prévios de estudos clínicos originais não publicados em sua totalidade. Os estudos tiveram seu conteúdo analisado e discutido sob a óptica da literatura científica.

As imagens autorais utilizadas neste artigo foram criadas por meio de inteligência artificial generativa; o software utilizado para a criação foi o Gemini 2.5 Pro. As notas dos *prompts* textuais utilizados estão referenciadas abaixo das legendas das imagens.

### 3. Resultados

A busca nas bases de dados e plataformas resultou em um número significativo de artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para esta revisão sistemática 25 artigos científicos que foram analisados para compor o presente estudo.

Os dados relevantes de cada estudo incluído foram extraídos. As informações incluíram: título do artigo, tipo de estudo, breve resumo do conteúdo, revista científica de publicação e fator de impacto da revista. Os dados foram melhor organizados para facilitar a visualização das informações (Quadro 6).

**Quadro 6 -** Dados relevantes dos artigos selecionados para o presente estudo.

TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO E ANO	FATOR DE IMPACTO	RESUMO DO CONTEÚDO	ESTUDO
Deep Thought on the HIV Cured Cases: Where Have We Been and What Lies Ahead?	Biomolecules (2025)	4.8	Discorre sobre a cura do HIV via transplante de células-tronco como sendo multifatorial, envolvendo imunidade alogênica e/ou células resistentes ao HIV (CCR5Δ32), guiando futuras estratégias terapêuticas em outras abordagens	Revisão
Immune targeting of HIV-1 reservoir cells: a path to elimination strategies and cure	Nature Reviews Microbiology (2024)	69.2	Explora como as respostas imunes humanas interagem com as células infectadas pelo HIV-1 que persistem apesar da TARV e como esse conhecimento pode levar a estratégias de cura	Revisão
Cell therapies for viral diseases: a new frontier	Seminars in Immunopathology (2025)	7.9	Discorre sobre como as terapias celulares (VST, CAR-T, MSCs) são uma fronteira emergente para doenças virais, com sucesso clínico em infecções pós-transplante e potencial para infecções crônicas	Revisão
Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy	Human Vaccines & Immunotherapeutics (2022)	4.1	Detalha a evolução das gerações de CARs, da primeira até a quinta geração, sua notável eficácia em malignidades hematológicas, limitações da terapia e efeitos adversos	Revisão
Extracellular domain, hinge, and transmembrane determinants affecting surface CD4 expression of a novel anti-HIV chimeric antigen receptor (CAR) construct	PLOS One (2024)	2.9	Analisa o encurtamento da dobradiça de CD8α e a adição do motivo LYC foram cruciais para resgatar a expressão de superfície de um novo CD4-CAR anti-HIV, otimizando seu design	Estudo experimental in vitro
Advances in Developing CAR T-Cell Therapy for HIV Cure	Frontiers in Immunology (2020)	5.7	Explora o potencial da terapia com células T modificadas pelos Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR T) e seus avanços como estratégia para curar a infecção pelo HIV	Revisão

Dual CD4-based CAR T cells with distinct costimulatory domains mitigate HIV pathogenesis in vivo	Nature Medicine (2020)	82.9	Investiga a utilidade das células T modificadas por Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) para combater a patogênese induzida pelo HIV	Estudo in vitro e in vivo
In vivo killing of primary HIV-infected cells by peripheral-injected early memory-enriched anti-HIV duoCAR T cells	JCI Insight (2022)	6.3	Demonstra que células duoCAR-T anti-HIV enriquecidas com memória precoce se localizam em tecidos linfoides de camundongos humanizados e eliminam células infectadas pelo HIV, apoiando a segurança e eficácia de um ensaio clínico em andamento	Estudo pré-clínico (in vitro e in vivo) e Ensaio Clínico Fase I/IIa
Targeting the HIV reservoir: chimeric antigen receptor therapy for HIV cure	Chinese Medical Journal (2023)	7.5	Aborda a imunoterapia CAR-T anti-HIV como uma estratégia promissora para erradicar os reservatórios latentes do HIV e alcançar uma cura funcional	Revisão
Recent advances on anti-HIV chimeric antigen receptor-T-cell treatment to provide sustained HIV remission	Current Opinion in HIV and AIDS (2024)	4.5	Retrata os avanços recentes no design e aplicação da terapia CAR-T anti-HIV para alcançar uma cura funcional, incluindo modificações para melhorar a atividade antiviral, persistência e penetração tecidual	Revisão
Strategies for enhancing CAR T cell expansion and persistence in HIV infection	Frontiers in Immunology (2023)	5.7	Destaca os desafios no design de células CAR T específicas para o HIV e discute estratégias potenciais para melhorar a expansão e persistência dessas células em contextos de baixa exposição antigênica	Revisão
Advancements in Cell-Based Therapies for HIV Cure	Cells (2023)	5.1	Discorre sobre edição genética e modulação imune, sintetizando estudos para destacar o potencial da terapia CAR e as estratégias empregadas na busca da cura do HIV	Revisão
Opportunities for CAR-T Cell Immunotherapy in HIV Cure	Viruses (2023)	3.8	Explora o uso da terapia em células CAR-T como uma alternativa para alcançar a potencial cura para o HIV, analisando desafios e estratégias para esse tratamento	Revisão
CD20 CAR T cells safely and reversibly ablate B cell follicles in a non-human primate model of HIV persistence	Molecular Therapy (2024)	12.1	Analisa a eficácia e segurança de células CAR-T anti-CD20, sendo eficazes em eliminar de forma segura e reversível os folículos de células B em macacos com SHIV, reduzindo o reservatório esplênico, mas não foram efetivas a nível sistêmico	Estudo pré-clínico in vivo
HIV immune evasin Nef enhances allogeneic CAR T cell potency	Nature (2025)	50.5	Investiga o uso da proteína Nef do HIV-1 para melhorar a eficácia de células CAR-T alogênicas, mostrando que a Nef pode proteger as células CAR-T da rejeição imunológica e amplificar sua sobrevivência <i>in vivo</i>	Estudo pré-clínico in vitro e in vivo
Rapamycin enhances CAR-T control of HIV replication and reservoir elimination in vivo	Blood (2025)	20.3	Discorre sobre o tratamento com rapamicina, que melhora a função das células CAR-T anti-HIV in vitro e in vivo em camundongos humanizados, reduzindo a inflamação e a exaustão das células T, e melhorando o controle viral e a eliminação do reservatório	Estudo in vitro e in vivo
Persistence of CMV-specific anti-HIV CAR T cells after adoptive immunotherapy	Journal of Virology (2025)	4	Analisa a imunoterapia adotiva usando células T com Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) direcionadas a antígenos do citomegalovírus (CMV) e modificadas para atacar o HIV, sendo realizado in vivo, utilizado um modelo de macaco rhesus infectado com SHIV (Síndrome da Imunodeficiência Símia/Humana)	Estudo pré-clínico in vivo

Anti-PD-1 chimeric antigen receptor T cells efficiently target SIV-infected CD4 <sup>+</sup> T cells in germinal centers	The Journal of Clinical Investigation (2024)	13.3	Detalha a criação e avaliação de células T com Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) anti-PD-1 como uma potencial estratégia para o tratamento do HIV, sendo utilizado um modelo de macaco rhesus infectado com HIV/SIV	Estudo pré-clínico in vivo
Engineering of CD8 <sup>+</sup> T cells with an HIV-specific synthetic notch receptor to secrete broadly therapeutic antibodies for combining antiviral humoral and cellular immune responses	mBio (2025)	5.1	Experienciou células T CD8 <sup>+</sup> projetadas com um receptor synNotch que produzem anticorpos anti-HIV de forma controlada, suprimindo a replicação viral e eliminando células latentes reativadas in vitro	Estudo Experimental in vitro
Breaking Barriers to an HIV-1 Cure: Innovations in Gene Editing, Immune Modulation, and Reservoir Eradication	Life (2025)	3.2	Discorre sobre estratégias de cura para o HIV, como edição gênica (CRISPR), "shock-and-kill" e CAR-T, avançam em paralelo, sugerindo que uma abordagem combinada será necessária	Revisão
Broadly neutralizing antibody-derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1	The Journal of Clinical Investigation (2021)	13.3	Este ensaio clínico de fase I avaliou a segurança e a atividade antiviral de células CAR-T derivadas de anticorpos amplamente neutralizantes em indivíduos infectados pelo HIV-1 durante a interrupção analítica da TARV, observando uma redução no reservatório viral	Ensaio Clínico Fase I
Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – A call for action	HIV Medicine (2023)	2.8	Resumiu os dados publicados sobre a terapia com células CAR-T em pacientes com HIV e linfoma, discutiu problemas não resolvidos e argumentou pela inclusão de pessoas vivendo com HIV com linfoma em coortes e ensaios de terapia com células CAR-T	Revisão
Navigating the Roadblocks: Progress and Challenges in Cell-Based Therapies for Human Immunodeficiency Virus	Journal of Cellular Biochemistry (2025)	3	Analisou os principais desafios da imunoterapia no tratamento do HIV, como suscetibilidade viral, escape imunológico, exaustão e acesso a reservatórios	Revisão
Efficacy and safety of novel multifunctional M10 CAR-T cells in HIV-1-infected patients: a phase I, multicenter, single-arm, open-label study	Cell Discovery (2024)	13	Experienciou a imunoterapia com células CAR-T M10 multifuncionais sendo segura e eficaz em pacientes com HIV, suprimindo o rebote viral e reduzindo o reservatório viral latente	Ensaio clínico de fase I
The construction of modular universal chimeric antigen receptor T (MU-CAR-T) cells by covalent linkage of allogeneic T cells and various antibody fragments	Molecular Cancer (2024)	27.7	Discorreu sobre a plataforma modular "off-the-shelf", que foi desenvolvida para gerar células CAR-T universais, que demonstraram eficácia contra HIV e linfoma em modelos pré-clínicos	Estudo experimental in vitro e in vivo

Fonte: Autores (2025).

#### 4. Discussão

A infecção pelo *HIV* funciona de uma maneira peculiar, criando reservatórios virais latentes nas células que ele consegue infectar, a TARV tem sido utilizada como estratégia de remissão da carga viral sem alcançar a cura definitiva da mesma, isso ocorre por conta desses reservatórios.

Xiao *et al.* (2025) analisaram os sete casos reportados de cura do *HIV*, revelando que o transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (Allo-*HSCT*) foi o fator comum, embora os mecanismos precisos sejam complexos. Em cinco desses casos, o uso de células de doadores com a mutação homozigótica CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 foi um fator chave para conferir

resistência à reinfeção; contudo, a cura de dois pacientes com células de doadores CCR5 sugere que a mutação não é indispensável. Fatores como a imunidade alogênica, que resulta em um "efeito enxerto-versus-reservatório" mediado pela Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (*GVHD*), e os regimes de condicionamento pré-transplante, emergiram como mecanismos cruciais para a eliminação do reservatório viral; inferindo que a cura do *HIV* via *Allo-HSCT* é um evento multifatorial que, embora não seja uma estratégia escalável devido aos seus altos riscos, oferece um roteiro fundamental para o desenvolvimento de modalidades terapêuticas mais seguras, como a edição gênica e imunoterapias avançadas.

Através da pesquisa de Armani-Tourret *et al.* (2024), alguns nuances sobre o *modus operandi* do vírus foram identificados, como a replicação de provírus intactos e provírus defeituosos, os provírus intactos diminuem de forma multifásica e mais acentuada do que os provírus defeituosos, o que indica uma eliminação imunológica ativa, entretanto, a proliferação clonal de células infectadas pode contrabalancear esse declínio; outro achado foi sobre a utilização da TARV, que, com o tempo de uso, é observado um acúmulo de provírus intactos em regiões da heterocromatina (que são genomicamente menos acessíveis), sugerindo que a pressão imune elimina preferencialmente células com provírus localizados na eucromatina (que são mais acessíveis e transcricionalmente ativas), a compreensão mais aprofundada desses mecanismos ampliam a capacidade de pesquisa visando estratégias que abordem a detecção e eliminação desses reservatórios menos acessíveis da infecção pelo *HIV*.

As terapias celulares constituem uma nova fronteira no tratamento de doenças virais, com distintas modalidades mostrando sucesso em contextos diferentes. A infusão de Células T Específicas para Vírus (*VSTs*) já é uma prática clínica bem-sucedida para o controle de infecções oportunistas (como o Citomegalovírus e Epstein-Barr Vírus) após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Para infecções crônicas como o *HIV*, as células *CAR-T* estão sendo ativamente pesquisadas como uma forma de superar a evasão imune viral e atacar os reservatórios latentes (Nardo; Maddox; Riley, 2025).

A imunoterapia por receptores de antígenos quiméricos é uma abordagem inovadora, de alta tecnologia, que vem se destacando das demais terapias em vários âmbitos da saúde, tendo seu sucesso inicial em tratar cânceres do sistema hematopoiético, sendo desenvolvida para tratar outros tipos de câncer e outras doenças, como autoimunes e alguns tipos de infecções. Os *CARs* possuem diferentes gerações e designs que podem ser desenvolvidos em laboratório para conferir habilidades as células que o receberem, sendo as células T as primeiras a receberem os *CARs*, tornando-se células *CAR-T*; as primeiras gerações de *CARs* não foram tão eficazes no quesito eficácia, entretanto, da terceira à quinta geração os *CARs* obtiveram êxito em sua eficácia através de várias pesquisas *in vitro*, *in vivo* e através de ensaios clínicos em humanos (Dejenie *et al.*, 2022). Ilustrando essa complexidade, o estudo experimental *in vitro* de Zenere *et al.* (2024) investigou determinantes estruturais que afetam a expressão de superfície de uma nova construção de *CAR* anti-*HIV*. A expressão inicial, embora sintetizada, permanecia retida no sítio intracelular, sendo resgatada através do encurtamento da região de dobradiça (*hinge*) do *CD8 $\alpha$*  e da adição do motivo de aminoácidos *LYC* ao domínio transmembrana. Adicionalmente, a remoção do motivo de aminoácidos *FQKAS* na junção do domínio extracelular maximizou a expressão, a construção maximizada exibiu atividade citotóxica funcional contra células que expressavam o envelope do *HIV*, inferindo que os elementos estruturais dos *CARs* são fundamentais para superar limitações que envolvam a terapia para os alvos que o *HIV* expressa.

Segundo Qi *et al.* (2020) a imunoterapia *CAR-T* possui grande potencial no tratamento da infecção pelo *HIV*, diferente do *modus operandi* da TARV, as células T modificadas geneticamente, tornando-se *CAR-T*, conseguem expressar receptores de membrana específicos para reconhecimento, sinalização e eliminação de células infectadas pelo *HIV*; as células T *CD8+* são coletadas do paciente com *HIV*, são transduzidas *in vitro* com o gene *CAR* através de um lentivírus, são verificadas *in vitro* no que tange sua especificidade e eficácia anti-*HIV*, quando funcionais, são expandidas e reinfundidas no paciente, para que atuem no organismo do mesmo. Os principais alvos utilizados na construção dos *CARs* anti-*HIV* são o receptor *CD4* (sítio de infecção do *HIV* nas células) e os Anticorpos Amplamente Neutralizantes (bNAbs) que ligam-se a glicoproteína do envelope

do *HIV* (Env) e suas cópias. O potencial das células *CAR-T* baseadas em bNABs demonstraram ativação específica e eliminação de células infectadas pelo *HIV in vitro* (até 99%) e *in vivo* (>97%) em modelos animais, sendo camundongos humanizados *NSG* (*Nod Scid Gamma*).

Utilizando o modelo de camundongos humanizados *BLT* (Medula Óssea, Fígado e Timo), que mimetiza a infecção e patogênese do *HIV* em humanos, foram testadas células *CAR-T* específicas para o *HIV*; a fabricação procedeu através de diferentes domínios coestimulatórios intracelulares, sendo eles: CD3- $\zeta$  isolado, 4-1BB/CD3- $\zeta$ , ou CD28/CD3- $\zeta$ ; a persistência, expansão e função dessas células foram avaliadas; houve também o desenvolvimento de células Dual-*CAR T*, que expressaram simultaneamente dois *CARs* baseados em CD4, um com o domínio 4-1BB/CD3- $\zeta$  e outro com o domínio CD28/CD3- $\zeta$ , a engenharia dessas células Dual-*CAR T* para torná-las resistentes à infecção pelo *HIV* ocorreu através da expressão do inibidor de fusão C34-CXCR4; os desfechos avaliados sobre a eficácia terapêutica *in vivo* incluíram carga viral no plasma, contagem de células T CD4+, expansão e persistência das células *CAR-T* e carga viral nos tecidos, ocorrendo tanto na infecção aguda quanto após a interrupção da TARV (Maldini *et al.*, 2020).

Ainda segundo Maldini *et al.* (2020), as células *CAR-T* expressando apenas o domínio coestimulatório 4-1BB/CD3- $\zeta$ , apesar de demonstrarem boa expansão e persistência *in vivo*, não foram suficientes para controlar o rebote viral ou prevenir a perda de células T CD4+ após a interrupção da TARV, mostrando também sinais de exaustão durante a replicação viral quando a mesma não era controlada. As células Dual-*CAR T*, que combinaram os domínios 4-1BB e CD28, apresentaram uma cinética de expansão melhorada, quando comparadas às células *CAR-T* que possuíam apenas um domínio coestimulatório ou de terceira geração, as Dual-*CAR T* demonstraram funções efetoras equivalentes às células *CAR-T* com coestimulação CD28; as células Dual-*CAR T* conseguiram prevenir a perda de células T CD4+ induzida pelo *HIV*, mesmo com viremia persistente. Quando protegidas da infecção pelo *HIV* através da expressão do inibidor de fusão C34-CXCR4, essas células reduziram significativamente a viremia na fase aguda, aceleraram a supressão do *HIV* na presença da TARV e diminuíram a carga viral total nos tecidos, demonstrando que a proteção das células *CAR* contra a infecção pelo *HIV* mostrou-se precípua, pois as células *CAR-T* suscetíveis podiam ser infectadas pelo vírus e contribuir com a expansão da viremia, tornando-se um reservatório viral latente; as células Dual-*CAR T* resistentes ao *HIV* foram responsáveis por mitigar a perda de células T CD4+ induzida pelo *HIV* e demonstraram o maior efeito antiviral *in vivo*.

Através do estudo de Anthony-Gonda *et al.* (2022) o produto das células *CAR-T* foi modificado em células duo*CAR-T* anti-*HIV* (Receptores de Antígenos Quiméricos Duplos anti-*HIV*), a transdução ocorreu através de um Vetor Lentiviral (LV) duo*CAR*, onde foi removido do vetor original o elemento regulador pós-transcricional *woodchuck* (*WPRE*) para aumentar sua segurança em uso clínico e o promotor *MSCV* (Vírus do Sarcoma Murino) foi substituído pelo promotor *MND* (derivado do Vírus da Sarcoma Mieloproliferativo), que o torna menos propenso ao silenciamento transcricional, promovendo assim uma expressão robusta em células hematopoiéticas. Foram comparadas as atividades de três construções de vetores: duo*CAR LV* (*MSCV+W*, *MSCV- $\Delta$ W* e *MND- $\Delta$ W*) em termos de título viral, eficiência de transdução e número de cópias do vetor; após testes *in vitro*, o vetor *MND- $\Delta$ W* duo*CAR LV* foi selecionado como candidato clínico final, apresentando alta expressão de *CAR* em comparação com os outros vetores, mantendo uma potente capacidade de reconhecimento e eliminação *in vitro*; as células duo*CAR-T* anti-*HIV* suprimiram quase que completamente a infecção celular *in vitro* do *HIV-1* de diferentes clades env (A, B e C) e demonstraram capacidade significativa e durável de eliminar células alvo Env *GFP+* também; a supressão *in vitro* foi de: monócitos infectados (85,3%), *PBMCs* (91,5%) e células T CD4+ (92,6%).

Ainda segundo Anthony-Gonda *et al.* (2022), as células duo*CAR-T* (*MND- $\Delta$ W*) foram injetadas em camundongos *NSG* com infecção intraesplênica pelo *HIV-1*, a redução acentuada atingiu a magnitude de >97%; quatro dos cinco camundongos tratados apresentaram supressão potente do *HIV-1* a níveis indetectáveis de DNA total associados as células em seus baços, as células duo*CAR-T* persistiram no sangue periférico e em tecidos como baço, pulmão e fígado dos camundongos

e não foram observadas neurotoxicidades (*CRS* ou *ICANS*) aparentes relacionadas a imunoterapia duo*CAR-T* nos camundongos tratados.

Li *et al.* (2023) afirmam que a imunoterapia através do *CAR* tem demonstrado gradualmente suas vantagens no campo da infecção pelo *HIV*, diferente da Terapia Antirretroviral (TARV), que consegue reduzir a carga viral do *HIV* a níveis indetectáveis, a imunoterapia *CAR-T* além de possuir essa capacidade, pode também ser benéfica para melhorar a imunidade do organismo contra o *HIV*, alcançar o controle da infecção do *HIV* e eliminar seus reservatórios virais, tornando-se uma estratégia promissora no alcance da cura funcional dessa infecção; vários designs de gerações de *CARs* foram desenvolvidos para otimizar sua eficácia clínica, o que inclui: *CARs* com domínios coestimulatórios adicionais para melhorar sua proliferação, persistência e citotoxicidade; *CARs* duplos que expressam simultaneamente dois *CARs* baseados em CD4 com diferenciações em seus domínios coestimulatórios, o que mostra melhor proliferação e efetividade; *CARs* bioespecíficos, desenhados para atingir dois determinantes distintos do Envelope Viral (Env), ampliando sua eficácia contra diversas cepas do *HIV*; *CARs* baseados em Anticorpos Amplamente Neutralizantes (bNAbs), que demonstraram a capacidade de reconhecer e eliminar células infectadas pelo *HIV*; Duo*CARs* multiespecíficos, que podem atingir múltiplos locais no Env do *HIV*, eliminando células infectadas por cepas resistentes a bNAbs e Células *CAR-T* conversíveis (c*CAR-T*), uma plataforma adaptável que pode matar eficazmente células infectadas pelo *HIV* e reservatórios reativados.

Ainda segundo Li *et al.* (2023), Além das células *CAR-T*, as células *CAR-NK* e as Células-Tronco Hematopoiéticas (HSPCs) codificadoras de *CAR* também estão sendo investigadas como abordagens terapêuticas. Ensaios clínicos demonstraram que a imunoterapia *CAR-T* é geralmente segura e tem potencial para reduzir os reservatórios virais, embora desafios como o escape viral e a obtenção de uma remissão duradoura sem a TARV ainda precisem ser superados.

Os avanços no tratamento da infecção pelo *HIV* através da imunoterapia *CAR-T* vem destacando tanto possibilidades quanto desafios, o papel das células T CD8+ no controle da infecção viral, observado em controladores de elite pós-tratamento é de fundamental importância, a infecção pelo *HIV* já teve casos de remissão sustentada relatados, ocorreram através de alguns transplantes alogênicos de Células-Tronco Hematopoiéticas CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32, entretanto, não é um tratamento factível, tendo em vista as dificuldades de realiza-lo e os potenciais riscos que esse tipo de transplante possui; mesmo que a imunoterapia *CAR-T* seja um tratamento em potencial para a infecção pelo *HIV*, ainda existem desafios a serem transpassados, como a eliminação de todos os reservatórios virais latentes, que persistem sendo o principal obstáculo para o alcance da cura (Su; Mueller; Goldstein, 2024; Chhabra *et al.*, 2025).

Rothemejer *et al.* (2023) analisam as limitações que a imunoterapia *CAR-T* tem perante a infecção do *HIV*; a persistência das células modificadas pelo *CAR* é um fator determinante para sua eficiência terapêutica, sendo de suma importância a densidade do antígeno e a abundância de células alvo para a ativação das sinalizações, infiltração e eliminação das células infectadas; a limitação de antígenos, devido à baixa expressão de proteínas virais na superfície celular e à escassez de células cronicamente infectadas durante a TARV; a persistência dos reservatórios virais que mantem-se por conta da baixa expressão de antígenos alvo; o rebote viral quando suspensa a TARV; e a possibilidade de infecção das células *CAR-T* quando não protegidas pelo inibidor de fusão C34-CXCR4, além desses fatores limitantes que precisam ser transpassados, também podem ocorrer o surgimento de efeitos adversos das síndromes neurotóxicas, como *CRS* (Síndrome de Tempestade de Citocinas) e *ICANS* (Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes).

Em ensaios clínicos iniciais com as células *CAR-T* baseadas em CD4 para o tratamento do *HIV*, elas demonstraram segurança e viabilidade, porém, sua eficácia limitada na redução do RNA viral plasmático ou do reservatório viral tornaram a busca por novas estratégias algo essencial, mesmo que algumas dessas células *CAR-T* tenham persistido por mais de 10 anos. As estratégias que podem ser empregadas em busca de contornar essas limitações são: o uso de Fragmentos de Anticorpos Amplamente Neutralizantes (bNAbs) como domínios de reconhecimento de antígeno, que demonstraram capacidade

neutralizante superior e resistência ao *HIV in vitro*; a modificação do CCR5 nas células *CAR-T* para reduzir a suscetibilidade à infecção do *HIV*; desenvolvimento de células duo*CAR-T* anti-*HIV* que miram múltiplos epítomos das glicoproteínas, como a gp140 e gp160, visando combater o escape imune; utilização de células *CAR-T* conversíveis com adaptadores MicAbody para direcionamento multiantigênico, que se mostraram eficazes na eliminação de células infectadas pelo *HIV* e das células de reservatório reativadas *in vitro* e *ex vivo*; combinação de células *CAR-T* com Agentes Reversores de Latência (*LRAs*) para atingir células latentemente infectadas e reativadas; engenharia de células *CAR-T* para expressar CXCR5, melhorando sua migração e localização nos folículos linfoides, onde mostraram eficácia em reduzir o nível de RNA viral folicular; células *CAR-T* direcionadas a CD19, que conseguem penetrar a barreira hematoencefálica, entretanto, dados sobre a erradicação de reservatórios de *HIV* no SNC ainda são limitados. Os desafios na imunoterapia com células *CAR-T* para a infecção do *HIV* incluem: efeitos fora do alvo (embora as células CD4-*CAR* não tenham demonstrado citólise de células que expressam MHC II); Síndrome de Liberação de Citocinas (*CRS*); Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (*ICANS*); sua natureza personalizada e de difícil criação; e altos custos, através de imunoterapias *CAR* Prontas Para Uso ("*Off-The-Shelf*") estão sendo desenvolvidas para contornar esses custos (Matsui; Miura, 2023; Campos-Gonzales *et al.*, 2023).

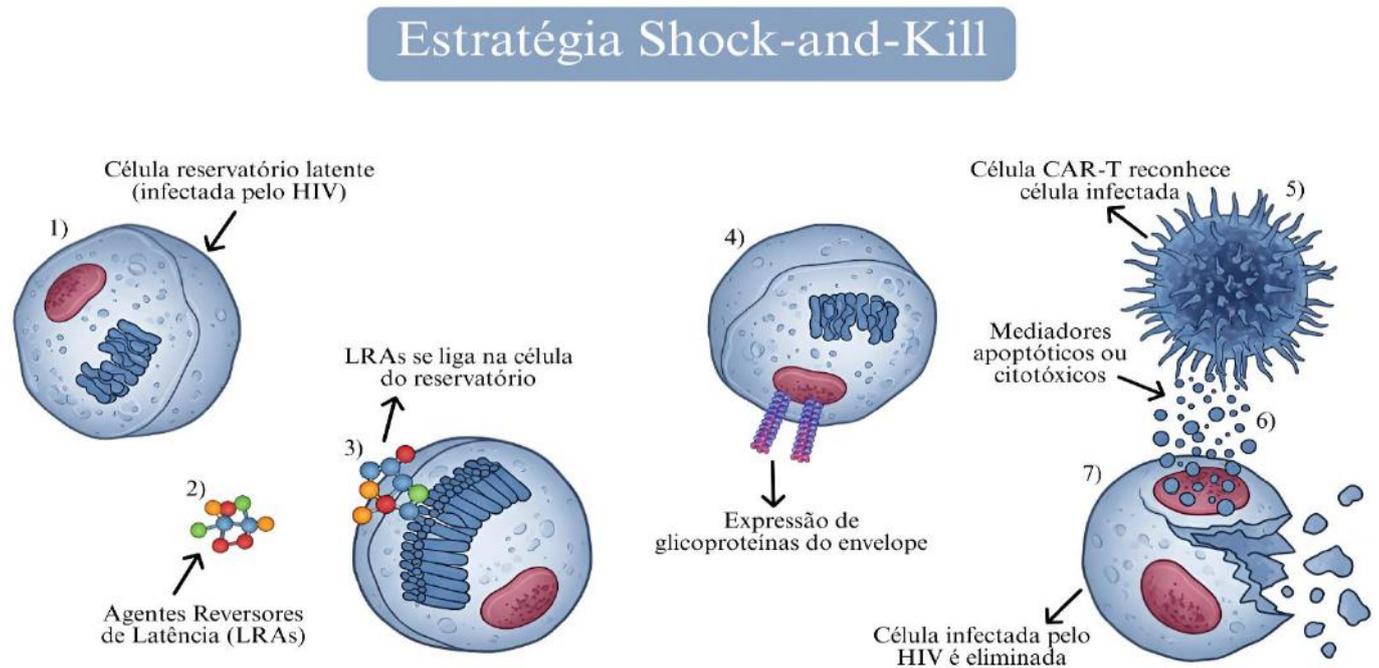
Um avanço no que tange a estratégia "*Off-The-Shelf*" foi proposto por Chen *et al.* (2024), que desenvolveram uma plataforma de células *CAR-T* universais e modulares (chamadas de *MU-CAR-T*). Utilizando *CRISPR-Cas9* para eliminar a expressão do *TCR* e *HLA-I*, eles criaram células T alogênicas que podem ser covalentemente ligadas a diferentes fragmentos de anticorpos (*scFvs*), permitindo o direcionamento flexível contra múltiplos alvos. Os resultados mostraram que as células *MU-CAR-T* tiveram eficácia comparável às *CAR-T* mais convencionais, contra células infectadas por *HIV-1* e células de linfoma. A conclusão é que esta plataforma modular torna a produção em larga escala e o controle de qualidade da terapia mais viáveis, facilitando uma abordagem "*Off-The-Shelf*".

O escape viral ocorre quando o *HIV* consegue mutar-se a ponto de não possuir mais a sinalização da glicoproteína do envelope chamada gp120, isso gera variantes resistentes a citotoxicidade das células *CAR-T*, a estratégia criada para mitigar esse escape foi a produção de células duo*CAR-T* (direcionadas a múltiplos alvos epítomos das glicoproteínas, como gp140 e gp160), ou células *ConvertibleCAR-T*, que permitem o acoplamento de diferentes bNAbs; existem estratégias que buscam eliminar os reservatórios mais difíceis de serem acessados (por conta da predominância na transcrição silenciosa), que possuem pouca expressão de antígenos virais e também as regiões chamadas de "santuários anatômicos" (como sistema linfático e cérebro); como a estratégia "*shock-and-kill*", que visa reativar o vírus latente com Agentes Reversores de Latência (*LRAs*) para expor as células infectadas para as células *CAR*, entretanto, ensaios clínicos *in vivo* (em primatas não humanizados), mostraram respostas citotóxicas inadequadas, que não conseguiram alcançar a totalidade da real amplitude dos reservatórios virais e estratégias que expõe fisicamente as células do reservatório santuário, como o direcionamento a centros germinativos de linfonodos com células anti-CD20 *CAR-T*, não conseguiram demonstrar redução significativa do DNA/RNA viral nos tecidos que foram analisados (Campos-Gonzales *et al.*, 2023). Um exemplo clínico dessa abordagem foi detalhado por Mao *et al.* (2024) em um ensaio de fase I com células *CAR-T* multifuncionais (chamadas de M10). Os resultados mostraram que o tratamento através das células *CAR-T* M10, combinado com o agente de reversão de latência *Chidamide*, um inibidor seletivo de *HDACs* (Desacetilase de Histonas), foi seguro e suprimiu significativamente o rebote viral em 74,3% das infusões. Adicionalmente, 10 dos 18 pacientes no estudo, apresentaram uma redução persistente do RNA do *HIV-1* associado a células, inferindo que as células *CAR-T* M10 são uma opção terapêutica segura e eficaz, validando o potencial da estratégia "*shock-and-kill*" quando pareada a um efector imunológico potente para a busca de uma cura funcional do *HIV-1*.

Ainda no que tange as estratégias terapêuticas para combater o *HIV*, Meng *et al.* (2025) desenvolveram e validaram uma plataforma de células T CD8+ projetadas com um receptor *Notch* sintético (*synNotch*) para o tratamento do *HIV-1*. Ao reconhecer o antígeno de envelope (*Env*) do *HIV* em partículas virais ou células infectadas, o receptor *synNotch* induz a

secreção controlada de um Anticorpo Amplamente Neutralizante (VRC01) e de uma Proteína Biespecífica Engajadora de Células T (N6-aCD3). *In vitro*, as células T CD8<sup>+</sup> modificadas suprimiram a replicação viral a longo prazo e eliminaram com alta eficiência (>85%) as células CD4<sup>+</sup> reativadas de um modelo de latência, sem aumentar sua própria suscetibilidade à infecção, concluindo que essa abordagem de engenharia celular, quando combina respostas imunes humorais e celulares de forma antígeno-dependente, representa uma prova de conceito robusta para uma estratégia "shock-and-kill", tornando-se uma estratégia promissora no desenvolvimento de uma cura funcional para a AIDS.

**Figura 3** - Estratégia combinatória "Shock-and-Kill" com células CAR-T visando a eliminação dos reservatórios do HIV.



Legenda: A estratégia "Shock-and-Kill" combina duas abordagens terapêuticas visando a eliminação dos reservatórios latentes do HIV; 1) Célula infectada pelo HIV que faz parte do reservatório latente; 2) Os Agentes Reversores de Latência (LRAs); 3) Os LRAs interagindo com a célula infectada pelo HIV; 4) A célula passa a expressar novamente suas proteínas de membrana (glicoproteínas do envelope viral), sendo a etapa "Shock" da estratégia; 5) A célula CAR-T passa a reconhecer a célula do reservatório através das glicoproteínas do envelope; 6) A célula CAR-T libera mediadores apoptóticos ou citotóxicos visando eliminar a célula infectada pelo HIV; 7) Eliminação da célula infectada pelo HIV.

Nota: Imagem gerada com o software Gemini 2.5 Pro, em 13 de junho de 2025, com o *prompt* "Crie uma imagem que representa a estratégia "Shock-and-Kill", a imagem deve ter uma célula infectada pelo HIV em reservatório latente; uma substância bioquímica chamada Agente Reversor de Latência (LRAs); a célula infectada pelo HIV ligada ao LRAs; a célula infectada pelo HIV expressando novamente as glicoproteínas de membrana do envelope viral e uma célula CAR-T eliminando a célula infectada pelo HIV, crie a imagem de maneira bem detalhada, tendo a qualidade da imagem em 2,5D e o fundo da imagem precisa ser branco".

Fonte: Autores (2025).

Essas estratégias que visam a cura do HIV-1 avançam em múltiplas frentes inovadoras para erradicar o reservatório viral. Os resultados demonstram o potencial da edição gênica com CRISPR/Cas9 para eliminar permanentemente o DNA proviral, enquanto as abordagens "shock-and-kill" e "block-and-lock" visam, respectivamente, expor ou silenciar o vírus latente. Imunoterapias como células CAR-T e bNAbs mostraram capacidade de potencializar a eliminação de células infectadas; apesar dos avanços, cada estratégia possui desafios intrínsecos, como efeitos *off-target* e o escape viral. Infere-se que uma cura definitiva para o HIV provavelmente não emergirá de uma única modalidade terapêutica, mas sim de uma abordagem multifacetada que integre sinergicamente essas tecnologias complementares para superar as complexas barreiras da persistência viral no organismo (Borrajó, 2025).

O estudo pré-clínico de Bui *et al.* (2024) avaliou a segurança e a eficácia de células *CAR-T* anti-CD20 em um modelo primata não humano com infecção por *SHIV*. Os resultados indicaram que a terapia foi bem tolerada e promoveu uma ablação potente e reversível dos folículos de células B (*BCFs*), um dos santuários virais, levando a uma redução significativa do reservatório viral no baço, entretanto, foi insuficiente para impactar os reservatórios sistêmicos de forma duradoura. A arquitetura folicular foi completamente restaurada após a terapia, inferindo que embora a ablação de *BCFs* seja segura, ela é insuficiente por si só, devendo ser considerada como parte de futuras abordagens combinatórias para eliminar os santuários anatômicos do *HIV*.

Ainda nesse contexto, Perica *et al.* (2025) desenvolveram um estudo abordando a estratégia do escape viral (Evasinas), particularmente a Nef do *HIV-1*, que podem proteger as células *CAR-T* alogênicas, melhorando assim sua eficácia e diminuindo a rejeição imunológica dessas células. A pesquisa envolveu experimentos *in vitro* e *in vivo* de modelos animais utilizando camundongos, tendo o objetivo de modelar a interação chave hospedeiro-doador e a cinética que envolve rejeição imunológica; a engenharia das células ocorreu a partir de *CAR-T* alogênicas geradas da edição do loco *TRAC* usando Cas9 para prevenir a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (*GVHD*); o CAR e as evasinas virais candidatas foram inseridos por direcionamento mediado por homologia no gene *TRAC* (*TRAC-CAR*) para expressão estável e constitutiva. As amostras foram testadas através de cinco evasinas virais conhecidas por modular os níveis de *HLA-I*: Nef (*HIV-1*), *BNLF2a* (*EBV*), *US2* e *US11* (*hCMV*), e K5 (*KSV*). A expressão dessas evasinas em células T resultou em diferentes graus de redução de *HLA-I*. Nef especificamente reduziu o *HLA-I* para um nível intermediário (20-50% dos níveis basais), enquanto *BNLF2a* resultou em níveis muito baixos (10-20%) e *B2MKO* (eliminação completa de B2M via Cas9). A proteína Nef do *HIV-1* mostrou-se multifuncional, o que mitigou a rejeição por células T CD8+ sem ativar as células *NK*, além da redução de *HLA-I*, o Nef aprimorou unicamente a função das células *CAR-T in vivo*, esse benefício adicional do Nef foi mediado pelo seu domínio de ligação *SH3*, agindo através da quinase Pak2, sendo a expressão do Nef uma indutora da fosforilação da Pak2 e essa sinalização inibiu a Morte Celular Induzida por Ativação (*AICD*), também foi observado que a Nef aumentou a expressão da proteína anti-apoptótica *BCL-2* de forma dependente da Pak2, promovendo assim a sobrevivência das células *CAR-T*; sendo também identificado que essa proteção específica é baseada na coestimulação CD28 e não foi observada em *CARs* baseados em 4-1BB.

A pesquisa pré-clínica de Mu *et al.* (2025) objetivou aprimorar o controle da infecção pelo *HIV*, o estudo envolveu experimentos *in vitro* e *in vivo* em modelos de camundongos humanizados construídos para mimetizar o sistema imune humano, sendo dois modelos: *BLT NSG* e *NSG-Tg* (IL-15), sendo considerados modelos valiosos em estudos sobre a patogênese do *HIV* e diversas respostas imunes. Células T primárias de doadores soronegativos para *HIV* foram ativadas e transduzidas *in vitro* com um vetor lentiviral expressando a segunda geração de um Receptor de Antígeno Quimérico (*CAR*) chamado D1D2CAR41BB, essas células foram cultivadas com IL-2 por duas semanas para estimular proliferação e induzir exaustão, após o período de cultura, as células *CAR-T* foram tratadas com Rapamicina por dois dias; foi observada uma melhora na função das células *CAR-T in vitro* por conta da Rapamicina, que aumentou a capacidade da respiração mitocondrial (basal e máxima) e reduziu ROS mitocondrial, sugerindo uma melhora na função da mitocôndria, as células *CAR-T* tratadas com Rapamicina também apresentaram um aumento na produção das citocinas IL-2 e IFN- $\gamma$ , e uma melhora na capacidade citotóxica contra células infectadas pelo *HIV*, sugerindo um remodelamento metabólico das células *CAR-T* e restauração antiviral *in vitro*. Camundongos *BLT NSG* e *NSG-huIL15* foram irradiados e transplantados com células CD34+ derivadas de fígado fetal humano transduzidas através do vetor D1D2CAR41BB, juntamente com tecido de fígado e timo, a reconstituição imunológica humana foi confirmada por citometria de fluxo, os camundongos humanizados com reconstituição imunológica estável foram infectados com a linhagem de *HIV-1NFNSXL9*; os camundongos infectados foram tratados com injeção intraperitoneal de 0,5 mg/kg de Rapamicina, três vezes por semana, durando um total de duas semanas, e foi combinado a

TARV em outro experimento; um regime combinado de Fumarato de Tenofovir Disoproxila (*TDF*), Emtricitabina (*FTC*) e Elvitegravir (*ELV*) foi administrado na alimentação dos camundongos por quatro semanas, seguido pela interrupção do tratamento.

Face aos resultados *in vivo* do estudo de Mu *et al.* (2025), a terapia com células *CAR-T* derivadas de Células-Tronco Hematopoéticas (*CAR-HSC*) demonstrou persistência vitalícia e produção de células *CAR-T* funcionais capazes de reduzir o rebote viral após a interrupção da TARV; no entanto, a imunoterapia *CAR-HSC* não alcançou por si só a remissão viral completa, principalmente devido à exaustão das células *CAR* impulsionada pela ativação imunológica crônica durante a infecção pelo *HIV*; essa infecção crônica pelo *HIV* levou ao aumento de marcadores de ativação (*HLA-DR*, *CD38*) e exaustão (*PD-1*, *Tim-3*) em células *CAR-T in vivo*, resultando na perda da supressão viral ao longo do tempo; a Rapamicina aliviou a exaustão das células *CAR-T in vivo*, esse tratamento levou a uma diminuição significativa nos marcadores de ativação e exaustão (*HLA-DR*, *CD38*, *PD-1*, *Tim-3*) nas células *CAR-T* do sangue. A análise transcriptômica confirmou o *downregulation* de múltiplos marcadores de exaustão (*PDCD1/PD-1*, *HAVCR2/Tim-3*, *LAG3*, *SLAMF7*, *EOMES*, *TOX*) e genes relacionados ao IFN tipo I; também ocorreu uma redução do *ROS* mitocondrial *in vivo*; a combinação entre *CAR-HSCs* e Rapamicina conseguiu melhorar a capacidade celular, o controle viral e reduziu o tamanho do reservatório *in vivo*, onde os camundongos tratados com Rapamicina apresentaram cargas virais mais baixas em comparação ao grupo controle, a combinação com a TARV também apresentou um rebote viral significativamente atrasado após a interrupção da mesma, durante o rebote, camundongos tratados com o combo *CAR-HSCs* + Rapamicina mantiveram cargas virais mais baixas e houve também uma redução significativa no reservatório viral, demonstrada por níveis mais baixos de DNA e RNA do *HIV* associados a células no sangue e de tecidos linfoides, além disso, o combo *CAR-HSCs* + Rapamicina, apresentaram melhorias na função anti-*HIV*, como maior produção de citocinas pró-inflamatórias após estimulação; nos modelos aprimorados (*NSG-IL-15*), os efeitos benéficos da Rapamicina (atraso no rebote viral e diminuição do reservatório do *HIV*) persistiram mesmo após a descontinuação do tratamento com a mesma e alguns dos camundongos tratados com o combo *CAR-HSCs* + Rapamicina, mantiveram cargas virais indetectáveis semanas após a interrupção tanto da TARV quanto da Rapamicina.

Wu *et al.* (2025) investigaram a adaptação da imunoterapia com células *CAR-T* para o *HIV*, modificando geneticamente células T específicas para Citomegalovírus (CMV) com vetores anti-*HIV* (*CD4-CAR2*) para promover uma resposta imune mais duradoura. Macacos rhesus foram infectados com *SHIV* (Vírus da Imunodeficiência Símia/Humana), tratados com Terapia Antirretroviral (TARV) e, em seguida, infundidos com as células *CAR-T* modificadas. Após a interrupção da TARV, os animais tratados com *CD4-CAR2* apresentaram um rebote viral retardado e uma Carga Viral Plasmática (*PVL*) 10 vezes menor em comparação ao grupo controle. As células *CD4 CAR-T* atingiram o pico no sétimo dia da infusão e foram detectadas nos tecidos linfoides em 6 semanas, persistindo por cerca de 2 anos no organismo, indicando que a especificidade para o CMV manteve essas células. No entanto, a *PVL* a longo prazo permaneceu estável em todos os animais, mostrando que, embora as células *CAR-T* específicas para CMV tenham sido inicialmente ativas e persistentes, elas não conseguiram controlar a replicação viral a longo prazo, sugerindo a necessidade de intervenções e estratégias adicionais.

O estudo de Eichholz *et al.* (2024) investigou o uso de células T com Receptores de Antígenos Quiméricos (*CARs*) anti-*PD-1* para combater o *SIV* em Macacos Rhesus (*RM*s). Os pesquisadores desenvolveram células *CAR-T* anti-*PD-1* e as testaram *in vitro* e *in vivo* em *RM*s não infectados e infectados com *SIV* sob Terapia Antirretroviral (TARV). As células *CAR-T* anti-*PD-1* expandiram-se, persistiram por até 100 dias em alguns *RM*s e depletaram células T de memória *PD-1+*, incluindo células T *CD4+* foliculares auxiliares (*TFH*) nos Centros Germinativos (CGs), erradicando o RNA do *SIV* desses santuários anatômicos. Entretanto, após a interrupção da TARV, observou-se um aumento acentuado da replicação do *SIV*, viremia mais alta e progressão acelerada da doença, associados à depleção de células T *CD8+* de memória. Embora as células *CAR-T* anti-

PD-1 possam eliminar reservatórios virais nos CGs, a depleção de células T CD8<sup>+</sup> de memória causam uma imunodeficiência, indicando a necessidade de abordagens mais específicas e com melhores mecanismos de segurança.

Liu *et al.* (2021) investigaram a segurança e eficácia da imunoterapia com células *CAR-T* derivadas de Anticorpos Amplamente Neutralizantes (*bNAbs*) em indivíduos com *HIV-1*. 14 participantes receberam uma única administração de células *CAR-T bNAbs*. A terapia demonstrou-se segura e bem tolerada pelos pacientes. Em seis participantes que interromperam a Terapia Antirretroviral (TARV), o rebote viral ocorreu em uma média de 5,3 semanas. Notavelmente, o RNA viral associado às células e os provírus intactos diminuíram significativamente após o tratamento com células *CAR-T bNAbs*, a análise sugere que as células *CAR-T* exerceram pressão sobre os vírus de rebote, resultando na seleção de vírus com menor diversidade de glicoproteínas e que possuíam mutações contra a citotoxicidade mediada pelas células *CAR-T bNAbs*. Infere-se que o tratamento da imunoterapia por células *CAR-T bNAbs* não apresentou problemas de segurança e conseguiu reduzir o reservatório viral, onde foi identificado que todos os rebotes virais foram causados por conta das mutações de escape virais preexistentes ou emergentes.

Segundo a revisão de Hattenhauer *et al.* (2023) foi avaliado o uso da imunoterapia com células *CAR-T* em pacientes com *HIV* e linfoma recidivante/refratário (*r/r*). Foram analisados seis casos onde todos os pacientes tinham Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e foram tratados com Axicabtagene Ciloleucel baseado em Gammarretrovírus. A contagem média de células T CD4<sup>+</sup> antes da terapia foi de 221 células/ $\mu$ L, e a carga viral estava indetectável em quatro dos seis pacientes. Quatro pacientes desenvolveram Síndrome de Liberação de Citocinas (*CRS*) grau 2 ou menor e/ou Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (*ICANS*) grau 3 ou 4. Quatro dos seis pacientes responderam à terapia (três remissões completas, uma parcial), dados emergentes de um estudo de registro com 21 pacientes com *HIV* e linfoma de células B tratados com *CAR-T* anti-CD19 mostraram sobrevida global de 64% em 6 meses, comparável a pacientes sem *HIV*, mostrando indícios que não há razões clínicas para restringir o uso da imunoterapia com células *CAR-T* em pessoas vivendo com *HIV* e com LDGCB *r/r*, onde demonstrou-se segura e eficaz segundo os dados atuais, podendo suprir uma necessidade de tratamento, sendo recomendado o uso de células *CAR-T* baseadas em Gammarretrovírus por enquanto, devido a preocupações teóricas com vetores lentivirais em pacientes com *HIV*.

## 5. Conclusão

Infere-se através dessa revisão sistemática que a imunoterapia com células *CAR-T* representa um marco promissor e uma mudança de paradigma na busca pela cura funcional e sustentada da infecção pelo *HIV*, visando superar as limitações da Terapia Antirretroviral (TARV), que não consegue ser efetiva na erradicação dos reservatórios virais latentes. Os avanços notáveis no desenho dos CARs, como a criação de células DuoCAR-T com múltiplos domínios coestimulatórios e o uso de CARs baseados em Anticorpos Amplamente Neutralizantes (*bNAbs*), demonstraram em estudos pré-clínicos uma eficácia superior na mitigação da patogênese do HIV e na eliminação de células infectadas; também na abordagem de direcionar as células *CAR-T* aos antígenos virais de superfície, como as proteínas do envelope (*Env*), como as glicoproteínas gp120, gp140 e gp160. Estratégias inovadoras, como a proteção das células *CAR-T* contra a infecção viral por meio de inibidores como o C34/CXCR4 e o uso da proteína Nef para mitigar a rejeição imunológica alogênica, mostram-se abordagens cruciais para garantir a persistência e a potência da resposta anti-*HIV*.

Apesar do grande potencial, a aplicação clínica em larga escala da imunoterapia *CAR-T* para o *HIV* ainda enfrenta limitações e desafios significativos que precisam ser superados. A grande variabilidade genética do *HIV*, especialmente quando se refere a diversidade de expressão do envelope viral, continua a ser um obstáculo primordial, facilitando o escape viral e a seleção de variantes resistentes do vírus. Além disso, a dificuldade em atingir e eliminar eficazmente os reservatórios virais em "santuários anatômicos", como o sistema nervoso central e os folículos linfóides, juntamente com a necessidade de garantir a

segurança do tratamento e minimizar toxicidades como a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), embora sejam condições manejáveis, exigem monitoramento cuidadoso. Adicionalmente, a exaustão das células CAR-T em um ambiente de inflamação crônica e os altos custos de produção também limitam sua viabilidade atual, tornando-se barreiras críticas que precisam ser contornadas para que essa terapia torne-se factível.

As perspectivas futuras das pesquisas sobre a imunoterapia CAR-T para o HIV apontam para uma abordagem multifacetada e combinatória. A sinergia entre células CAR-T multiespecíficas e Agentes Reversores de Latência (LRAs), no contexto da estratégia "shock-and-kill", surge como um caminho particularmente promissor para expor e eliminar os reservatórios ocultos. Além disso, o aprimoramento da capacidade de direcionamento tecidual, o aumento da persistência celular por meio de engenharia metabólica, como o uso da Rapamicina, e o desenvolvimento de plataformas "off-the-shelf" para reduzir custos são essenciais. A validação dessas estratégias por meio de ensaios clínicos mais robustos será fundamental para transformar o potencial da imunoterapia CAR-T em uma realidade terapêutica segura, eficaz e acessível para pessoas que vivem com o HIV.

## Referências

- Anthony-Gonda, K., Ray, A., Su, H., Wang, Y., Xiong, Y., Lee, D., Block, A., Chilunda, V., Weiselberg, J., Zemelko, L., Wang, Y. Y., Kleinsorge-Block, S., Reese, J. S., de Lima, M., Ochsenbauer, C., Kappes, J. C., Dimitrov, D. S., Orentas, R., Deeks, S. G., Dropulic, B. (2022). In vivo killing of primary HIV-infected cells by peripheral-injected early memory-enriched anti-HIV duoCAR T cells. *JCI Insight*, 7(21). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.161698>
- Armani-Tourret, M., Bone, B., Tan, T. S., Sun, W., Bellefroid, M., Struyve, T., Louella, M., Yu, X. G., & Lichterfeld, M. (2024). Immune targeting of HIV-1 reservoir cells: a path to elimination strategies and cure. *Nature Reviews. Microbiology*, 22(6), 328–344. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01010-8>
- Asmamaw Dejenie, T., Tiruneh G/Medhin, M., Dessie Terefe, G., Tadele Admasu, F., Wale Tesega, W., & Chekol Abebe, E. (2022). Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18(6), 2114254. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2114254>
- Borrajó, A. (2025). Breaking barriers to an HIV-1 cure: Innovations in gene editing, immune modulation, and reservoir eradication. *Life (Basel, Switzerland)*, 15(2), 276. <https://doi.org/10.3390/life15020276>
- Bui, J. K., Starke, C. E., Poole, N. H., Rust, B. J., Jerome, K. R., Kiem, H.-P., & Peterson, C. W. (2024). CD20 CAR T cells safely and reversibly ablate B cell follicles in a non-human primate model of HIV persistence. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 32(5), 1238–1251. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.02.030>
- Campbell, M., McKenzie, J. E., Sowden, A., Katikireddi, S. V., Brennan, S. E., Ellis, S., Hartmann-Boyce, J., Ryan, R., Shepperd, S., Thomas, J., Welch, V., & Thomson, H. (2020). Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 368, l6890. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>
- Campos-Gonzalez, G., Martinez-Picado, J., Velasco-Hernandez, T., & Salgado, M. (2023). Opportunities for CAR-T cell immunotherapy in HIV cure. *Viruses*, 15(3), 789. <https://doi.org/10.3390/v15030789>
- Chen, T., Deng, J., Zhang, Y., Liu, B., Liu, R., Zhu, Y., Zhou, M., Lin, Y., Xia, B., Lin, K., Ma, X., & Zhang, H. (2024). The construction of modular universal chimeric antigen receptor T (MU-CAR-T) cells by covalent linkage of allogeneic T cells and various antibody fragments. *Molecular Cancer*, 23(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01938-8>
- Chhabra, L., Pandey, R. K., Kumar, R., Sundar, S., & Mehrotra, S. (2025). Navigating the roadblocks: Progress and challenges in cell-based therapies for human immunodeficiency virus. *Journal of Cellular Biochemistry*, 126(1), e30669. <https://doi.org/10.1002/jcb.30669>
- Eichholz, K., Fukazawa, Y., Peterson, C. W., Haeseleer, F., Medina, M., Hoffmeister, S., Duell, D. M., Varco-Merth, B. D., Dross, S., Park, H., Labriola, C. S., Axthelm, M. K., Murnane, R. D., Smedley, J. V., Jin, L., Gong, J., Rust, B. J., Fuller, D. H., Kiem, H.-P., ... Corey, L. (2024). Anti-PD-1 chimeric antigen receptor T cells efficiently target SIV-infected CD4+ T cells in germinal centers. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(7). <https://doi.org/10.1172/JCI169309>
- Google. (2025). *Gemini 2.5 Pro* (Versão de 13 e 14 de junho de 2025) [Software de geração de imagem]. <https://gemini.google.com/app>
- Hattenhauer, S. T., Mispelbaum, R., Hentrich, M., Boesecke, C., & Monin, M. B. (2023). Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients - A call for action. *HIV Medicine*, 24(9), 957–964. <https://doi.org/10.1111/hiv.13514>
- Hosseini, M.-S., Jahanshahloo, F., Akbarzadeh, M. A., Zarei, M., & Vaez-Gharamaleki, Y. (2024). Formulating research questions for evidence-based studies. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2(100046), 100046. <https://doi.org/10.1016/j.gmedi.2023.100046>
- Li, S., Wang, H., Guo, N., Su, B., Lambotte, O., & Zhang, T. (2023). Targeting the HIV reservoir: chimeric antigen receptor therapy for HIV cure. *Chinese Medical Journal*, 136(22), 2658–2667. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002904>

- Liu, B., Zhang, W., Xia, B., Jing, S., Du, Y., Zou, F., Li, R., Lu, L., Chen, S., Li, Y., Hu, Q., Lin, Y., Zhang, Y., He, Z., Zhang, X., Chen, X., Peng, T., Tang, X., Cai, W., ... Zhang, H. (2021). Broadly neutralizing antibody-derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(19). <https://doi.org/10.1172/JCI150211>
- Maldini, C. R., Claiborne, D. T., Okawa, K., Chen, T., Dopkin, D. L., Shan, X., Power, K. A., Trifonova, R. T., Krupp, K., Phelps, M., Vrbanac, V. D., Tanno, S., Bateson, T., Leslie, G. J., Hoxie, J. A., Boutwell, C. L., Riley, J. L., & Allen, T. M. (2020). Dual CD4-based CAR T cells with distinct costimulatory domains mitigate HIV pathogenesis in vivo. *Nature Medicine*, 26(11), 1776–1787. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1039-5>
- Mao, Y., Liao, Q., Zhu, Y., Bi, M., Zou, J., Zheng, N., Zhu, L., Zhao, C., Liu, Q., Liu, L., Chen, J., Gu, L., Liu, Z., Pan, X., Xue, Y., Feng, M., Ying, T., Zhou, P., Wu, Z., ... Xu, J. (2024). Efficacy and safety of novel multifunctional M10 CAR-T cells in HIV-1-infected patients: a phase I, multicenter, single-arm, open-label study. *Cell Discovery*, 10(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00658-z>
- Matsui, Y., & Miura, Y. (2023). Advancements in cell-based therapies for HIV cure. *Cells (Basel, Switzerland)*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/cells13010064>
- Meng, L., Zhao, H., Chang, S., Li, W., Tian, Y., Wang, R., Wang, L., Gu, T., Wu, J., Yu, B., Wang, C., & Yu, X. (2025). Engineering of CD8+ T cells with an HIV-specific synthetic notch receptor to secrete broadly therapeutic antibodies for combining antiviral humoral and cellular immune responses. *mBio*, 16(4), e0383924. <https://doi.org/10.1128/mbio.03839-24>
- Mu, W., Tomer, S., Harding, J., Kedia, N., Rezek, V., Cook, E., Patankar, V., Carrillo, M. A., Martin, H., Ng, H., Wang, L., Marsden, M. D., Kitchen, S. G., & Zhen, A. (2025). Rapamycin enhances CAR-T control of HIV replication and reservoir elimination in vivo. *The Journal of Clinical Investigation*, 135(7). <https://doi.org/10.1172/JCI185489>
- Nardo, D., Maddox, E. G., & Riley, J. L. (2025). Cell therapies for viral diseases: a new frontier. *Seminars in Immunopathology*, 47(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01031-8>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UAB/NTE/UFSM.
- Perica, K., Kotchetkov, I. S., Mansilla-Soto, J., Ehrlich, F., Herrera, K., Shi, Y., Dobrin, A., Gönen, M., & Sadelain, M. (2025). HIV immune evasin Nef enhances allogeneic CAR T cell potency. *Nature*, 640(8059), 793–801. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08657-0>
- Qi, J., Ding, C., Jiang, X., & Gao, Y. (2020). Advances in developing CAR T-cell therapy for HIV cure. *Frontiers in Immunology*, 11, 361. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00361>
- Rothemejer, F. H., Lauritsen, N. P., Søgaard, O. S., & Tolstrup, M. (2023). Strategies for enhancing CAR T cell expansion and persistence in HIV infection. *Frontiers in Immunology*, 14, 1253395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1253395>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Su, H., Mueller, A., & Goldstein, H. (2024). Recent advances on anti-HIV chimeric antigen receptor-T-cell treatment to provide sustained HIV remission. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 19(4), 169–178. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000858>
- Wu, C., Johnson, N. M., Yu, S., Lo, A. S., Sahu, G. K., Marx, P. A., von Laer, D., Skowron, G., Geleziunas, R., Shaw, G. M., Kaur, A., Junghans, R. P., & Braun, S. E. (2025). Persistence of CMV-specific anti-HIV CAR T cells after adoptive immunotherapy. *Journal of Virology*, 99(5), e0193324. <https://doi.org/10.1128/jvi.01933-24>
- Xiao, Q., He, S., Wang, C., Zhou, Y., Zeng, C., Liu, J., Liu, T., Li, T., Quan, X., Wang, L., Zhai, L., Liu, Y., Li, J., Zhang, X., & Liu, Y. (2025). Deep Thought on the HIV Cured Cases: Where Have We Been and What Lies Ahead? *Biomolecules*, 15(3), 378. <https://doi.org/10.3390/biom15030378>
- Zenere, G., Wu, C., Midkiff, C. C., Johnson, N. M., Grice, C. P., Wimley, W. C., Kaur, A., & Braun, S. E. (2024). Extracellular domain, hinge, and transmembrane determinants affecting surface CD4 expression of a novel anti-HIV chimeric antigen receptor (CAR) construct. *PLoS One*, 19(8), e0293990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293990>