

Medicina preventiva em estratégias de cura funcional com RNA mensageiro para HIV latente: uma mini revisão integrativa

Geovana Silva Soares¹; Anna Vitória Silva Oliveira¹; Evelinni Guimarães Macêdo¹; João Pedro Borges Ricomini Squilassi¹; Maria Gabriela Martins Bizinoto¹; Larisse Silva Dalla Libera²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Esta mini revisão integrativa teve como objetivo investigar o uso de RNA mensageiro (mRNA) como terapêutica para o HIV latente. A busca foi realizada na base de dados PubMed Central (PMC), abrangendo artigos publicados entre 2020 e 2025, utilizando os descritores "HIV", "Terapêutica" e "mRNA", combinados pelo operador booleano "AND". Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados oito estudos relevantes. As evidências analisadas demonstram que as estratégias baseadas em mRNA constituem uma plataforma promissora para a cura funcional do HIV, atuando tanto na reversão seletiva da latência viral quanto na indução de respostas imunes específicas capazes de eliminar células infectadas. Entre os principais achados, destacam-se vacinas de mRNA que promovem reativação viral controlada, expressão de anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) e ativação de linfócitos T CD8+. Ademais, os estudos revisados apontam elevada segurança e imunogenicidade dessas estratégias em indivíduos vivendo com HIV, reforçando sua aplicabilidade clínica futura. Conclui-se que as abordagens terapêuticas baseadas em mRNA representam um avanço significativo na busca por alternativas que permitam o controle ou a erradicação do reservatório viral, configurando-se como uma perspectiva inovadora para a cura funcional do HIV.

Palavras-chave:
HIV.
Terapêutica.
RNA
mensageiro.
Latência
viral.
Vacinas de
RNA
mensageiro.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1) permanece um dos maiores desafios da saúde pública global, com milhões de pessoas vivendo com o vírus e dependendo de terapia antirretroviral (TARV) contínua. O principal obstáculo para cura é a persistência de reservatórios virais latentes, principalmente em células T CD4+ de repouso. Embora a ART atual suprima eficazmente a replicação viral, ela não elimina esses reservatórios, que permanecem invisíveis ao sistema imune e à medicação. As estratégias de "shock and kill" (choque e eliminação), que visam reativar o vírus latente para sua posterior eliminação tem sido limitadas, em parte porque muitos agentes reversionais de latência

(LRAs) tradicionais falham em superar bloqueios pós-transcricionais ou induzem ativação inespecífica de células T (Herskovitz et al.; Dorman et al.; Pardons et al.; Stevenson et al.).

Recentemente, a tecnologia de mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) surgiu como uma plataforma terapêutica versátil e promissora para superar esses desafios (Guenaga et al.; Pardons et al.). A sua aplicação no contexto do HIV latente é multifacetada: está a ser explorada para a entrega específica de LRAs potentes, como o mRNA da proteína viral Tat (Pardons et al.; Cevala et al.); como veículo para ferramentas de edição genómica (CRISPR-Cas9) que podem excisar o DNA proviral (Herskovitz et al.); e como uma plataforma de imunoterapia avançada, seja para induzir anticorpos contra o envelope viral (Env) (Guenaga et al.) ou para codificar diretamente anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) no próprio paciente (Narayanan et al.). Estudos recentes que avaliam vacinas de mRNA noutros contextos (como SARS-CoV-2) em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) também forneceram dados importantes, demonstrando que esta população responde robustamente a esta tecnologia (Ams-tutz et al.) e que a própria vacinação pode, incidentalmente, reativar o HIV latente, expondo-o ao sistema imune (Stevenson et al.).

A rápida expansão e a diversidade dessas novas estratégias de mRNA-LNP justificam uma síntese do conhecimento atual para avaliar o seu potencial coletivo na busca pela cura funcional. Esta mini revisão integrativa teve como objetivo investigar o uso de mRNA como terapêutica para o HIV latente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini revisão integrativa de caráter descritivo, desenvolvida nas seguintes etapas: identificação do tema, seleção da questão de pesquisa, coleta de dados, avaliação dos estudos, interpretação e apresentação dos resultados.

Inicialmente, realizou-se reunião de planejamento para definir a questão norteadora pela estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Outcome/Desfecho): "Quais as estratégias terapêuticas baseadas em intervenções utilizando RNA mensageiro (mRNA) para a cura funcional do HIV latente?" A população corresponde às amostras relacionadas ao HIV latente, a intervenção refere-se à terapêutica com mRNA, não há comparação específica, e o desfecho relaciona-se à influência na latência, redução viral e controle do tratamento. Nesta mesma ocasião, definiram-se os critérios metodológicos e padronizou-se o processo de busca.

Para a coleta de dados, utilizou-se o PubMed Central (PMC). Após testes preliminares com diferentes combinações, selecionaram-se os descritores "HIV", "Terapêutica" e "mRNA" combinados pelo operador booleano "AND". Todos os membros da equipe realizaram buscas independentes, assegurando consistência e abrangência. Identificaram-se, assim, 99 artigos relacionados à temática.

Quanto aos critérios de seleção, foram incluídos artigos em inglês, publicados entre 2020 e 2025, disponíveis gratuitamente na íntegra e relacionados ao uso terapêutico do mRNA no HIV latente. Por outro lado, excluíram-se artigos pagos, revisões sistemáticas, resumos, artigos de opinião, estudos de caso, resenhas, cartas ao editor, entrevistas, editais e estudos não alinhados à questão norteadora.

O processo de seleção ocorreu em três etapas sequenciais, combinando avaliação individual e discussão coletiva. Primeiramente, cada membro avaliou os 99 artigos pela leitura dos títulos, seguida de discussão em grupo para consenso. Posteriormente, foram aprovados 13 pela leitura dos resumos, novamente com validação coletiva. Por fim, realizou-se leitura completa dos textos selecionados, resultando na escolha consensual de cinco artigos que atenderam plenamente aos critérios metodológicos.

RESULTADOS

Nessa mini revisão integrativa, analisou-se as estratégias terapêuticas baseadas em intervenções de RNA mensageiro para cura funcional do HIV latente, utilizando-se contexto influenciado pela latência, redução da carga viral, respostas imunes e segurança em tratamentos. Os resultados dos cinco artigos escolhidos estão apresentados de forma geral no Quadro 1.

Quadro 1: Autores, desenhos de estudo, objetivo, conclusão e resultados dos cinco artigos.

Autores	Desenhos de estudo	Objetivo	Conclusão	Resultados
Amstutz et al. (2024)	Estudo observacional longitudinal.	Avaliar a segurança e a resposta imunológica de indivíduos portadores de HIV para vacinas bivalentes de reforço contra SARS-CoV-2, que utilizam a tecnologia do mRNA.	Vacinas bivalentes de mRNA elicitaram uma resposta humoral em indivíduos com o HIV ou transplante de órgãos sólidos, com respostas atrasadas em transplantes de pulmão. Apesar do efeito efêmero, níveis de anticorpos permaneceram altos até 6 meses e eventos adversos foram raros.	No valor de referência respostas de células T foram positivas em 96% dos participantes SHCS e 36% nos STCS. Poucos participantes relataram infecções por SARS-CoV-2, efeitos colaterais ou efeitos adversos sérios.
Ceval et al. (2025)	Estudo experimental.	Investigar como a infecção pelo HIV e imunidade cronicamente alterada modu-	A infecção pelo HIV mesmo sob supressão eficaz modula imunidade reduzindo	Mesmo sob terapia antiretroviral (TARV), pode modular a imunidade induzida

		lam as respostas celulares e humorais induzidas por vacinas de mRNA contra SARS-CoV-2, e se essa modulação afeta o risco de infecção de escape após a vacinação.	tanto a resposta humoral quanto celular o que pode contribuir para o aumento da infecção pós vacinal.	pela vacina contra o SARS-CoV-2 e aumentar a suscetibilidade à infecção de escape.
Guenaga et al. (2024)	Estudo experimental.	O objetivo central do estudo foi criar uma forma da glico-proteína de envelope que mantivesse conformação e antigenicidade próximas à forma nativa pré-fusão do vírus, eliminando a necessidade de clivagem mediada por furina.	Imunoterapias baseadas em mRNA representam uma estratégia promissora e inovadora para atingir a cura funcional do HIV-1. No entanto é necessário estudos mais amplos.	O uso de mRNA contra HIV-1 levou à ativação de linfócitos T CD8+, produção de anticorpos neutralizantes e a melhora do reconhecimento e eliminação de células infectadas.
Narayanan et al. (2022)	Estudo observacional.	Revisar o uso de plataformas de mRNA para prevenção e tratamento de HIV, com foco em vacinas e anticorpos neutralizantes.	As tecnologias mRNA têm potencial não apenas terapêutico (reativação de latência), mas também profilático e imunoterápico contra HIV.	Demonstrou a viabilidade da plataforma mRNA-LNP para codificar e coexpressar combinações de anticorpos amplamente neutralizantes (bnAbs) anti-HIV-1.
Stevenson et al. (2022)	Estudo observacional longitudinal.	Investigar o uso de mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) para reverter a latência do HIV em células T CD4+ de pessoas vivendo com HIV sob TARV.	LNP contendo mRNA são uma ferramenta potente e seletiva para reverter latência do HIV, representando alternativa mais segura que agentes miogênicos tradicionais.	A vacina de mRNA reativou o HIV ex vivo com mínima ativação de células T. In vivo, a vacinação aumentou seletivamente as células T CD8+ específicas para a proteína Nef, o que se correlacionou com uma redução do RNA

				do HIV nas células.
--	--	--	--	---------------------

O estudo de Alain Amstutz et al. (2024) contou com 172 indivíduos participantes, sendo 112 pessoas vivendo com HIV do Estudo de Coorte Suíça de HIV (SHCS) e 60 receptores de transplante de órgãos sólidos do Estudo de Coorte Suíça de Transplantes (STCS), previamente vacinados com mRNA-1273.214 ou BNT162b2 adaptada à BA.1. Foram analisadas respostas humorais e celulares por meio de dosagem de anticorpos anti-spike (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S) e ensaios de liberação de interferon-γ (IGRA) para resposta de células T, com acompanhamento de 6 meses. Os resultados demonstraram aumento progressivo na concentração de anticorpos anti-spike a partir das 4 semanas e leve diminuição aos 6 meses. Os participantes do SHCS apresentaram robusta concentração de anticorpos em ambas as vacinas, diferente dos participantes STCS vacinados com BNT162b2 adaptada à BA.1, que tiveram concentrações de anticorpos maiores na linha de base, se comparados aos que receberam mRNA-1273.214. A resposta de células T CD4 foi positiva em 96% dos participantes com HIV e 36% dos transplantados, evidenciando imunogenicidade robusta, porém modulada pelo estado de imunossupressão.

O estudo experimental de Ceval et al. (2025) utilizou amostras ex vivo de pessoas vivendo com HIV em TARV para criar a tecnologia de mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP X). A nova formulação desenvolvida mostrou eficiência inédita na entrega de mRNA a linfócitos T CD4+ em estado de repouso, sem causar toxicidade ou ativação celular. Quando o mRNA codificou a proteína Tat do HIV, houve reativação robusta da transcrição viral e superação de bloqueios que normalmente impedem a expressão completa do genoma viral, promovendo a produção de partículas virais sem induzir resposta inflamatória. Além disso, a mesma plataforma possibilitou o transporte bem-sucedido de componentes do sistema CRISPR de ativação (CRISPRa), capazes de modular genes virais e do hospedeiro de forma específica e segura.

O artigo de Guenaga et al. (2024) avaliou coelhos imunizados com mRNA-LNPs que expressavam trímeros de Env HIV-1 estabilizados e independentes de clivagem (NFL.711) na superfície celular. Nos ensaios in vivo, os coelhos imunizados apresentaram títulos elevados de IgG e atividade neutralizante após quatro imunizações, ao final demonstrou a capacidade das vacinas de mRNA em induzir respostas humorais efetivas, principalmente na gp120 e gp41. Em conjunto, os resultados demonstram que a expressão genética de trímeros Env estáveis e independentes de clivagem é viável e imunogênica.

No estudo de Narayanan et al. (2022) foram realizados experimentos in vitro e in vivo em modelos murinos, testando a expressão de bnAbs codificados por mRNA-LNP. Para contornar o emparelhamento incorreto de cadeias quando múltiplos mRNAs são coexpressos, os autores converteram anticorpos selecionados para o formato single-chain Fc (scFv-Fc), preservando a potência neutralizante. A combinação tripla de bnAbs demonstrou expressão eficiente in vivo em murinos, com cada componente contribuindo para a neutralização ampla de pseudovírus HIV-1. Análises farmacocinéticas indica-

ram que doses únicas mantiveram níveis terapêuticos por até 90 dias, com extrações alométricas sugerindo potencial de aplicação clínica em humanos. Os resultados evidenciam que a plataforma mRNA-LNP supera limitações de manufatura de combinações de anticorpos, representando uma estratégia promissora para profilaxia prolongada contra HIV-1.

O estudo de Stevenson et al. (2022) avaliou amostras de células T CD4+ e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de 15 pessoas vivendo com HIV em TARV. A análise evidenciou que a vacina de mRNA contra a SARS-CoV-2 (BNT162b2) pode induzir a transcrição de provírus latentes em células T CD4+ por meio da ativação da via inata TLR7/8 pelas LNPs, resultando na translocação do Fator Nuclear kappa B (NF- κ B), sem causar ativação generalizada das células T. Essa reativação do vírus permitiu que células infectadas fossem reconhecidas por linfócitos CD8+ específicos para o antígeno viral Nef, que exibiram maior atividade citotóxica e contribuíram para a redução dos níveis de RNA viral associado às células. Embora não tenha havido eliminação completa do reservatório de DNA proviral, os achados indicam que as plataformas de mRNA podem funcionar como agentes de "choque e eliminação", promovendo a exposição e a destruição de células infectadas. Assim, o uso terapêutico do mRNA mostra-se uma estratégia promissora para reativar e reduzir o HIV latente, representando um avanço significativo rumo à cura funcional da infecção.

DISCUSSÃO

Nos estudos analisados, as intervenções baseadas em mRNA demonstraram ser uma plataforma versátil e promissora na modulação da latência do HIV, atuando tanto na reativação seletiva, quanto no fortalecimento da resposta imune adaptativa, com níveis estáveis de segurança. O estudo de Stevenson et al. (2022) destaca-se, pois sugere que a vacina já aprovada de mRNA pode induzir o "choque", quanto o "eliminação" de forma segura e coordenada pela reativação de provírus latentes em CD4 e aumento da resposta citotóxica, conectando imunidade inata e adaptativa. Além disso, foi o único estudo que combinou avaliação ex vivo e in vivo em humanos, apresentando equilíbrio na especificidade.

Nesse contexto, a abordagem de Ceval et al. (2025) é a que mais se alinha ao estudo de Stevenson et al. (2022), uma vez que representa segurança ao propor uma plataforma LNP personalizada capaz de reativar o vírus de forma específica, sem a ativação global de células CD4 em repouso na entrega de mRNA. O uso terapêutico do pode fornecer uma estratégia precisa e de baixa toxicidade para reverter a latência do HIV, devido otimização da formulação de Tat-LNP-A, no entanto necessita de testes clínicos. O estudo externo de Pardons et al. (2023) reforça que nanopartículas lipídicas contendo mRNA da proteína Tat (Tat-LNP), geram uma reativação da latência significativamente superior ao padrão-ouro. Isso mostrou que imunoterapias de mRNA projetadas para modular células apresentadoras

de antígeno (APCs) podem expandir respostas citotóxicas de forma mais previsível que imunoterapias proteicas tradicionais, fornecendo uma base para o fortalecimento da fase de “choque”.

Nesse contexto, o estudo de Herskovitz et al. (2021) explora a versatilidade da tecnologia de nanopartículas para a cura do HIV pela tecnologia CRISPR-Cas9, com o objetivo de induzir a excisão e eliminação do DNA pró-viral latente de forma direta. Essa pesquisa demonstrou que mRNA encapsulado em LNP pode reativar células T latentes em modelos ex vivo, devido excisão viral de até 100%, reforçando o potencial da ativação imunológica por vias inatas. O mRNA não foi usado para codificar uma proteína terapêutica, mas emprega a plataforma LNP-mRNA para o transporte de uma ferramenta de edição genética (Cas9), provocando mutações e interrupção da leitura do provírus.

Entretanto, a eficácia do "choque" precisa considerar os bloqueios moleculares da latência. O trabalho de Dorman et al. (2025) introduz uma nuance crítica, ao demonstrar a existência de um bloqueio pós-transcricional reversível na latência do HIV, caracterizado pela retenção nuclear do RNA não processado levando à limitação da tradução, ou seja, uma barreira biológica que diminui o “choque”. A vacina terapêutica de mRNA proposta por Guenaga et al. (2024) visa modificar o sistema imune, em especial as células T CD8+, para reconhecer e eliminar eficientemente as células infectadas por indução humoral. Dessa forma, fornece uma plataforma promissora para o desenvolvimento de vacinas baseadas em mRNA contra o HIV-1. Por outro lado, o uso de mRNA para transformar o próprio organismo em produtor de bNAbs oferece uma forma de imunidade passiva potente e duradoura, capaz de neutralizar o vírus liberado e contribuir para a eliminação das células infectadas (Narayanan et al., 2022).

No contexto da aplicação de tratamentos com mRNA em pessoas com HIV, o estudo de Alain Amstutz et al. (2024) fornece um dado de segurança relevante. Ao demonstrar que montam respostas humorais e celulares robustas às vacinas de mRNA contra SARS-CoV-2, o estudo reforça que essa população é imunologicamente receptiva a essa tecnologia, o que é um bom prognóstico para o sucesso de vacinas terapêuticas de mRNA específicas para o HIV.

Os estudos ainda têm muitas limitações que dificultam saber se essas estratégias realmente funcionam na prática. A maior parte das pesquisas é feita em animais ou em células fora do corpo (*in vitro*), o que não representa totalmente o que acontece em pessoas com HIV. Nos poucos estudos com humanos, o número de participantes é pequeno e o acompanhamento é curto. Além disso, muitos resultados são apenas laboratoriais e não mostram se o tratamento realmente diminui o reservatório viral ao longo do tempo. Também existem dúvidas sobre a segurança, especialmente em técnicas de reativação viral e de edição genética, que podem causar efeitos indesejados. Ainda assim os estudos são um grande avanço na ciência e com potencial promissor.

Por fim, falta padronização entre os estudos, o que dificulta comparar os resultados. Por isso, ainda são necessários ensaios clínicos maiores, mais longos e mais bem controlados antes de afirmar que o mRNA pode ajudar na cura funcional do HIV. Infere-se, portanto, que as estratégias de mRNA são

promissoras e complementares para a cura funcional do HIV. Elas oferecem ferramentas de reativação seletiva, imunoterapias direcionadas, anticorpos neutralizantes codificados por mRNA e edição genética. Embora os estudos indiquem a necessidade de mais pesquisas, a combinação dessas diferentes abordagens de mRNA representa um caminho inovador para o controle do HIV sem a necessidade de TARV contínua.

CONCLUSÃO

Conclui-se, desse modo, que os resultados demonstram que a tecnologia de mRNA é versátil, visto que, há potencial real para atuar em pontos decisivos do HIV latente, respondendo ao objetivo desta mini revisão. As plataformas de nanopartículas foram capazes de reativar o vírus de maneira seletiva, atingir diretamente células T CD4+ de repouso e ampliar respostas imunes específicas, sobretudo de células T CD8+. Além disso, permitiram a expressão prolongada de bNAbs, fortalecendo a eliminação de partículas virais e de células infectadas. Em conjunto, os dados evidenciam que o mRNA não apenas consegue modular diferentes etapas da latência, mas também oferece segurança e aplicabilidade, apresentando-se como uma ferramenta promissora para intervenções voltadas ao reservatório viral.

Ademais, os achados demonstram uma combinação variada de abordagens de mRNA, unindo reativação seletiva, imunoterapia direcionada e técnicas de edição genética. Estudos externos também apontam que novas formulações de nanopartículas podem alcançar compartimentos linfáticos mais profundos e otimizar a entrega de mRNA a células do reservatório. No entanto, ainda são necessários ensaios clínicos robustos, avaliação em populações diversas e integração dessas estratégias com mecanismos eficientes de eliminação viral. Assim, os avanços atuais indicam que as terapias baseadas em mRNA têm potencial concreto para transformar o manejo do HIV latente e abrir novas possibilidades no caminho da cura funcional.

REFERÊNCIAS

AMTUTZ, Alain; et al. Antibody and T-Cell Response to Bivalent Booster SARS-CoV-2 Vaccines in People With Compromised Immune Function: COVERALL-3 Study. *The Journal of Infectious Diseases*®, v. 230, p. 847-859, 2024. DOI: 10.1093. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38848312/>> . Acesso: 8 out.2025.

CEVAAL, Paula; et al. Efficient mRNA delivery to resting T cells to reverse HIV latency. *Nature Communications*, v. 16, p. 4975, 2025. DOI: 10.1038. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40442114/>> . Acesso: 9 out.2025.

DORMAN, Susan E.; et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 377(11), p. 1043-1054, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1614915. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902596/>> Acesso em: 9 out. 2025.

GUENAGA, Javier; et al. mRNA lipid nanoparticles expressing cell-surface cleavage independent HIV Env

trimers elicit autologous tier-2 neutralizing antibodies. **Frontiers in Immunology**, v. 15, n. 1426232, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1426232>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39119336/>> Acesso em: 8 out. 2025.

HERSKOVITZ, Jonathan; et al. CRISPR-Cas9 mediated exonic disruption for HIV-1 elimination. **EBioMedicine**, v. 73, p. 103678, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103678>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774454/>> Acesso em: 8 out. 2025.

NARAYANAN, E; et al. Rational Design and In Vivo Characterization of mRNA-Encoded Broadly Neutralizing Antibody Combinations against HIV-1. **Antibodies** 2022, v. 11, p. 67, 2022. DOI: 10.3390. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36412833/>. Acesso em: 9 out. 2025.

PARDONS, Marion; et al. Potent latency reversal by Tat RNA-containing nanoparticle enables multi-omic analysis of the HIV-1 reservoir. **Nature Communications**, v. 14, n. 8397, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44020-5>. Acesso em: 8 out. 2025.

STEVENSON, Eva M. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination exposes latent HIV to Nef-specific CD8+ T-cells. **Nature Communications**, v. 13, n. 4888, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32376-z>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985993/>> Acesso em: 8 out. 2025.