



---

---

**RELATO DE CASO**

---

---

**CONTROLADORES DE ELITE DO HIV: RELATO DE DOIS CASOS****HIV ELITE CONTROLLERS: A TWO-CASES REPORT**

Matheus Henrique Köhler<sup>1</sup>  
Pedro Henrique Schmidt Ramos<sup>2</sup>  
Talita Reis<sup>3</sup>  
Franciani Rodrigues da Rocha<sup>4</sup>  
Arieli Carini Michels<sup>5</sup>

**RESUMO**

Controladores de elite do HIV correspondem a menos de 1% dos indivíduos infectados com HIV. Eles são capazes, sem a utilização da terapia antirretroviral, de controlar a viremia de maneira que os níveis de cópias virais fiquem indetectáveis por testes convencionais, mantendo, também, os níveis de linfócitos T CD4+ normais. Este relato visa descrever dois casos de pacientes controladores de elite, uma com 41 anos que, inicialmente, chegou a utilizar a terapia antirretroviral e outra com 70 anos, a qual nunca fez uso da terapia antirretroviral. Ambas preencheram os critérios para serem consideradas controladoras de elite do HIV e, até o presente momento, as mesmas continuam apresentando a carga viral indetectável (<50 cópias/mL) e os níveis de linfócitos T CD4+ normais (≥500 células/μL).

**Descritores:** AIDS. Controladores de Elite. HIV.

**ABSTRACT**

HIV elite controllers account for less than 1% of HIV-infected individuals. They are able, without the use of antiretroviral therapy, to control the viremia so that the levels of viral copies are undetectable by conventional tests, also maintaining normal CD4+ T lymphocyte levels. This report aims to describe two cases of HIV elite controllers, one with 41 years old who initially used antiretroviral therapy and another with 70 years old, who never used antiretroviral therapy. Both fulfilled the criteria to be considered HIV elite controllers and, to this date, continue to show an undetectable viral load (<50 copies/mL) and normal CD4+ T lymphocyte levels (≥500 cells/μL).

**Keywords:** AIDS. Elite Controllers. HIV.

**INTRODUÇÃO**

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) afetava, em 2019, cerca de 38 milhões de pessoas no mundo. Nesse mesmo ano, 690 mil pessoas, aproximadamente, morreram devido à aids (síndrome da imunodeficiência adquirida)<sup>(1)</sup>. Já, no Brasil, de 2007 até junho de 2020, houve 342.459 casos de

---

<sup>1</sup> Estudante de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8863-8249> - E-mail: [matheus.kohler@unidavi.edu.br](mailto:matheus.kohler@unidavi.edu.br)

<sup>1</sup> Estudante de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7650-1552> - E-mail: [pedro.ramos@unidavi.edu.br](mailto:pedro.ramos@unidavi.edu.br)

<sup>2</sup> Especialização em Saúde Pública, com ênfase em Saúde da Família. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4137-8440> - E-mail: [talita.reis@unidavi.edu.br](mailto:talita.reis@unidavi.edu.br)

<sup>3</sup> Doutorado em Ciências da Saúde, Ênfase: Epidemiologia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0409-2163> - E-mail: [franciani@unidavi.edu.br](mailto:franciani@unidavi.edu.br)

<sup>4</sup> Doutorado em Odontologia, com ênfase em Multidisciplinaridade em Saúde. E-mail: [arieli@unidavi.edu.br](mailto:arieli@unidavi.edu.br)



infecção pelo HIV notificados no sistema de informações de agravos de notificação (SINAN), sendo que 68.385 desse total de notificações ocorreram na região sul do Brasil. Ao que se refere à aids no Brasil, no período de 1980 até junho de 2020, houve um total de 1.011.617 casos de aids diagnosticados. Em 2019, no mesmo país, houve 41.909 casos de HIV diagnosticados e 37.308 casos de aids. Apesar desses dados, vale ressaltar que a notificação compulsória da aids começou em 1986, já a notificação por infecção por HIV tornou-se compulsória somente em 2014<sup>(2)</sup>.

Uma pequena parcela das pessoas infectadas com o HIV é considerada como pertencente a um subconjunto denominado como controladores de elite (CE) do HIV<sup>(3)</sup>, os quais representam cerca de 0,5%<sup>(4)</sup> a <1%<sup>(5)</sup>; da população de pacientes infectados com o HIV. Esses indivíduos são capazes, na ausência de terapia antirretroviral (TARV), de suprimir a viremia para níveis indetectáveis (<50 cópias/mL), conseguindo manter a quantidade de linfócitos T CD4+ em níveis normais<sup>(3)</sup>, ou seja, linfócitos T CD4+  $\geq 500$  células/ $\mu\text{L}$ <sup>(6)</sup>. Esses indivíduos foram alvos de intensas investigações nos últimos anos com o objetivo de determinar como os CE conseguem controlar naturalmente o HIV<sup>(3)</sup>. Esses indivíduos podem servir de modelos para uma vacina terapêutica, que, apesar de não prevenir (visto que os CE não possuem anticorpos neutralizantes altamente eficazes para produzir uma vacina preventiva) e nem erradicar, pode inibir a replicação viral e manter o controle imunitário, isto é, pode permitir uma cura funcional<sup>(5)</sup>.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo relatar dois casos de controladores de elite do HIV.

## **RELATO DOS CASOS**

### **Caso clínico 1**

Paciente do sexo feminino, 41 anos, residente da região do Alto Vale do Itajaí, Santa Catarina, Brasil. Iniciou o acompanhamento no centro de referência em cuidados de infectologia de Rio do Sul em 19 de março de 2003, momento em que se apresentava no terceiro mês gestacional, aproximadamente. Nesse mesmo dia fez os seguintes exames cujos resultados foram disponibilizados no dia 10 de abril de 2003: amostra positiva para HIV-1, apresentando Elisa 1 (Antígenos recombinantes – HIV 1 e 2) e Elisa 2 (Antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos – HIV 1 e HIV 2) reagentes; Western Blot (WB) reagente; porém, a imunofluorescência indireta (IFI) foi indeterminada.

Em 30 de abril de 2003, foi diagnosticada como paciente com doença pelo HIV não especificada (B24), iniciando tratamento com zidovudina (AZT). Contudo, dia 07 de maio de 2003 a carga viral (cópias/mL) do HIV foi inferior ao limite mínimo de detecção (<L. Mín.). Depois, em 30 de junho de 2003, foi iniciado o tratamento com os medicamentos Biovir (Lamivudina + Zidovudina) e Nelfinavir.



Todos esses medicamentos foram suspensos a partir do dia 19 de setembro de 2003, e a paciente não foi mais tratada com TARV até o presente momento.

Posteriormente, foi feito um novo exame de carga viral, no dia 04 de fevereiro de 2004, que continuou apresentando resultado <L. Mín. Logo, foram solicitados novos exames, feitos no dia 14 de abril de 2004, que apresentaram amostra indeterminada para HIV: Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; WB indeterminado; e a IFI não reagente. Já, em 16 de junho de 2004, fez novamente exames que apresentaram amostra positiva para HIV-1: Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; WB reagente; e a IFI também reagente. Ainda, em 05 de agosto de 2004, os exames deram amostra positiva para HIV-1: apresentou Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; WB não reagente; e a IFI também não reagente. Por último, em 18 de outubro de 2004, foram feitos novamente exames para detecção do HIV, os quais apresentaram amostra positiva para HIV-1: Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; porém, a IFI foi reagente; WB não foi feito. Outros exames para detectar hepatite B (HBs-Ag) e hepatite C (HCV) foram realizados e apresentaram amostra não reagente. Os exames de carga viral e quantidade de células T CD4+ foram feitos regularmente até 2009, posteriormente, só foi realizado uma vez em 2016 e outra em 2020, conforme mostra a figura 1. Além disso, não foram descritas outras comorbidades.

## **Caso clínico 2**

Paciente do sexo feminino, 70 anos, residente da região do Alto Vale do Itajaí, Santa Catarina, Brasil. Iniciou o acompanhamento no centro de referência em cuidados de infectologia de Rio do Sul em 11 de julho de 2007. Nesse mesmo dia, a paciente fez os seguintes exames (resultados no dia 19/07/2007): amostra positiva para HIV-1, apresentando Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; IFI reagente; contudo, o WB não foi feito. Posteriormente, no dia 17/08/2007, foram realizados novos exames (resultados somente no dia 20/09/2007): amostra positiva para HIV-1, apresentando Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; dessa vez o WB foi realizado e mostrou-se reagente; porém, a IFI foi não reagente.

No dia 11/10/2007, foi diagnosticada como paciente B24. Todavia, o médico não iniciou a TARV. Desde então, a paciente nunca fez uso de TARV até o presente momento. Apesar disso, o primeiro exame de carga viral descrito, feito dia 16/10/2007, apresentou 259 cópias/mL. Todos os demais exames de carga viral, os quais foram feitos posteriormente, em intervalos mais regulares, até fevereiro de 2021, apresentaram carga viral <L. Mín. ou não detectado (N.D), como mostra a figura 2, o qual exibe os exames de carga viral e quantidade de células T CD4+ da paciente do caso clínico 2. Outros exames foram feitos no dia seguinte: amostra não reagente nos exames de toxoplasmose IgM e IgG; amostra não reagente no exame de citomegalovírus IgM e valor de 12,9 UA/mL no exame de citomegalovírus IgG; amostra não reagente nos exames de hepatite B HBs-Ag e Anti-HBc; e amostra não reagente no exame de hepatite C HCV.



Em abril e julho de 2010, a paciente faz novos exames que apresentam ambas as vezes amostra indeterminada para HIV: mostrando Elisa 1 e Elisa 2 reagentes; WB indeterminado; e a IFI foi não reagente. Já, em julho de 2020, foram solicitados novos exames: dois imunoensaios de 4ª geração (o primeiro utilizou o método com quimioluminescência e o segundo com eletroquimioluminescência) que apresentaram amostra reagente para HIV, entretanto, o WB não foi feito. Ademais, não foram descritas outras comorbidades.

## DISCUSSÃO

Os controladores de elite do HIV são um subconjunto de indivíduos infectados com HIV que fazem parte de um grupo chamado de não-progressores a longo prazo (LTNP do inglês - *Long Term Non Progressors*). Enquanto os LTNP possuem uma sobrevivência prolongada, apresentando a contagem de linfócitos T CD4+ normais, os CE, além de apresentarem o número de linfócitos T CD4+ normais, são capazes de controlar espontaneamente a viremia sem o tratamento com a TARV, exibindo cargas virais indetectáveis por meios convencionais, logo, a infecção pelo HIV não progride<sup>(5)</sup>.

Os CE são definidos, segundo o Consórcio Internacional de Controladores do HIV, como indivíduos que possuem três ou mais determinações de carga viral <50 cópias/mL, tendo um intervalo de, no mínimo, 1 ano entre as medidas, além disso, os indivíduos não devem ter feito o uso da TARV há pelo menos um ano antes do início dos testes<sup>(3,5)</sup>.

Segundo o Ministério da Saúde, os CE podem ser identificados por meio de imunoensaios de terceira ou quarta geração (serão reagentes nos CE), seguidos da realização do WB, o qual mostra resultado reagente nos CE, entretanto, o teste molecular (teste molecular qualitativo para o HIV ou teste molecular quantitativo para o HIV) não mostra carga viral, pois tais indivíduos apresentam viremia indetectável<sup>(7)</sup>.

No caso clínico 1, são feitos vários exames para confirmar se a paciente tem de fato HIV, visto que todos os resultados apresentam carga viral <L. Mín. Observa-se que os testes Elisa (imunoensaios) são reagentes em todos os momentos em que são feitos. Ademais, em vários momentos o WB é reagente, o qual é o exame de escolha para identificar os CE, conforme descrito anteriormente.

Para ser considerado um CE, o indivíduo deve preencher os critérios anteriormente mencionados. Logo, a primeira paciente finalizou o tratamento com Biovir (Lamivudina + Zidovudina) e Nelfinavir no dia 19 de setembro de 2003 e, pode-se observar na figura 1, que a primeira carga viral válida, com carga viral <50 cópias/mL, segundo os critérios citados, é a do dia 15 de dezembro de 2004, pois já se passou o mínimo de um ano depois do último dia do uso da TARV. Após, pelo menos, 1 ano de intervalo, a segunda carga viral considerada é do dia 14 de março de 2006. Por fim, passando-se, no mínimo, mais um ano, no dia 27 de março de 2007 é feito a terceira carga viral válida, logo, a partir



desse dia, a paciente preenche os critérios para ser considerada uma CE, além disso, a carga viral se mantém indetectável (<50 cópias/mL) em todos os exames de carga viral subsequentes até o presente momento.

Já, no caso clínico 2, observa-se que são feitos os exames para confirmar o HIV, como no caso clínico 1, todavia, percebe-se que foram solicitados menos exames quando comparado ao primeiro caso clínico, isso pode ter ocorrido devido à possibilidade de o médico ter aprimorado seu conhecimento para a identificação de um CE, já que ambas as pacientes foram acompanhadas inicialmente pelo mesmo médico, levando em consideração, também, que a primeira paciente iniciou o acompanhamento em 2003, enquanto a segunda paciente iniciou em 2007.

Ainda, no segundo caso clínico, a paciente apresentou todos os testes Elisa reagentes. O WB, em 2007, apresentou-se reagente na primeira vez que foi feito, apesar de ter dado resultado indeterminado em outros dois momentos, em 2010. Contudo, o primeiro exame de carga viral, feito dia 16 de outubro de 2007, apresentou 259 cópias/mL. Assim, como mostra a figura 2, considerando que a paciente nunca fez o uso de TARV, a primeira carga viral válida, <50 cópias/mL, é a do dia 19 de fevereiro de 2008. Passando-se pelo menos mais 1 ano, a segunda carga viral considerada é a do dia 24 de março de 2009. Enfim, após o intervalo mínimo de 1 ano, obtém-se a terceira carga viral <50 cópias/mL no dia 27 de abril de 2010, dessa forma, desde esse dia, a paciente do caso clínico 2 preenche os critérios para ser considerada uma CE, ademais, todas os exames de cargas virais feitos posteriormente apresentaram carga viral indetectável até o presente momento.

Vale destacar que em nenhum dos dois casos clínicos os casos de HIV foram notificados para o SINAN, visto que a notificação do HIV se tornou compulsória somente em 2014<sup>(2)</sup>.

Em relação ao tratamento do HIV nos CE, o Ministério da Saúde afirma que há incertezas quanto à conduta adequada para os pacientes CE. Todavia, o mesmo recomenda não atrasar o tratamento para descobrir se o paciente se tornará de fato um CE<sup>(8)</sup>. Conseqüentemente, a partir desse ponto de vista, essa recomendação dificulta a confirmação dos pacientes CE, já que um dos critérios da definição é o não uso da TARV há pelo menos um ano antes do início dos testes, o que pode dificultar pesquisas que envolvem tais indivíduos. Sendo que, através do estudo aprofundado desses mecanismos responsáveis pelo controle espontâneo da replicação viral e da manutenção dos níveis de linfócitos T CD4+, pode-se descobrir informações críticas sobre as dinâmicas vírus-hospedeiro e revelar um possível alvo ideal de um novo fármaco ou vacina<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSÃO

O HIV, ainda hoje, afeta milhões de pessoas e é responsável por milhares de mortes no mundo todos os anos. Apesar disso, sabe-se que existem pessoas, os controladores de elite do HIV, que são



capazes de controlar viremia de forma que os níveis de carga viral fiquem indetectáveis (<50 cópias/mL), mantendo a contagem de células T CD4+ em níveis normais. Para ser definido como um desses indivíduos, é necessário possuir uma série de critérios, que envolvem a carga viral e o número de células T CD4+ ao longo de um período estabelecido. Ademais, a identificação desses CE é relevante, visto que o estudo dos mecanismos responsáveis pelo controle de elite desses indivíduos pode fornecer informações importantes para o desenvolvimento de novos tratamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS). **UNAIDS data 2020**. Geneva: UNAIDS, 2020.
2. Ministério da Saúde (BR), **Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV/Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
3. Gonzalo-Gil E, Ikediobi U, Sutton RE. **Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers**. Yale J Biol Med. 2017 Jun 23;90(2):245-59.
4. Plaçais L, Boufassa F, Lécuroux C, et al. **Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort**. EClinicalMedicine. 2021 Jun 18;37:100963.
5. Trêpa MB, Vasconcelos C. **Controladores de elite: Um caminho para a cura funcional da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana?** RPDI. 2015;11(3):108-17.
6. Dias BM, Matos HOS, Miranda IF, et al. **Indivíduos não progressos a longo prazo e os controladores de elite para HIV**. BJSCR. 2017;20(2):125-30.
7. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, **Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais**. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
8. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, **Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.



FIGURAS

Figura 1 – Representação gráfica com a evolução da carga viral, contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ do caso clínico 1.

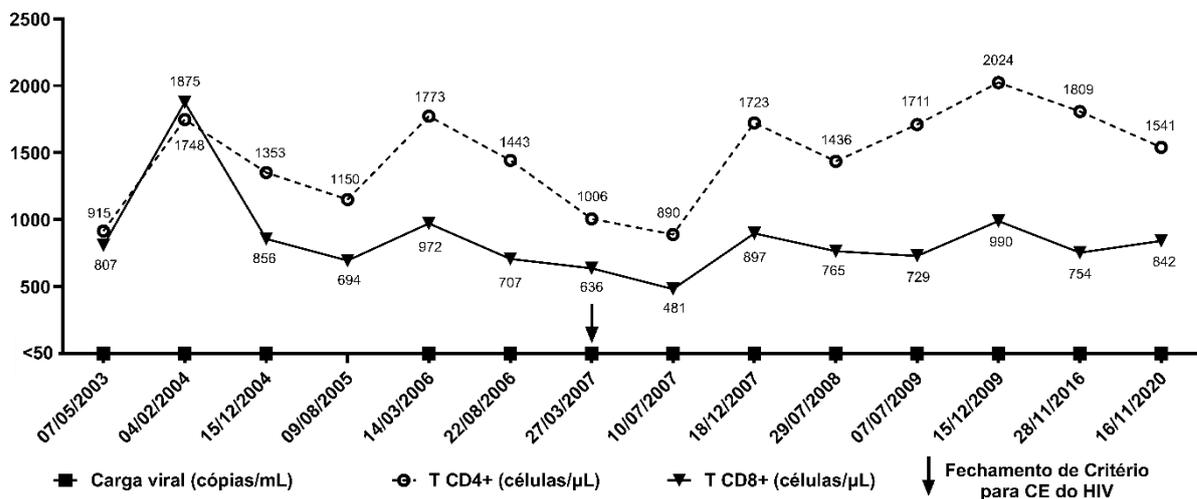


Figura 2 – Representação gráfica com a evolução da carga viral, contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ do caso clínico 2.

