

HIV, POR UMA ÉTICA DA CURA: UMA ANÁLISE SOBRE OS ASPECTOS BIOÉTICOS DAS ATUAIS PESQUISAS COM HIV E CRISPR-CAS9

HIV, FOR AN ETHICS OF CURE: AN ANALYSIS OF THE BIOETHICAL ASPECTS OF CURRENT RESEARCH WITH HIV AND CRISPR-CAS9

VIH, POR UNA ÉTICA DE LA CURACIÓN: UN ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS BIÓTICOS DE LA INVESTIGACIÓN ACTUAL CON VIH Y CRISPR-CAS9

 <https://doi.org/10.56238/arev7n9-061>

Data de submissão: 04/08/2025

Data de publicação: 04/09/2025

Fabricio Azevedo

Mestre em Bioética

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

E-mail: fabricio_azv@hotmail.com

Orcid: 0009-0006-1088-0277

Lattes: 5248772812647607

Marta Luciane Fischer

Doutora em Zoologia

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná

E-mail: marta.fischer@pucpr.br

Orcid: 0000-0002-1885-0535

Lattes: 3200226780923332

RESUMO

A busca pela cura da infecção pelo HIV permanece contínua. Embora os métodos convencionais não alcancem a erradicação do vírus, permitem que pessoas vivendo com HIV tenham qualidade de vida, desde que sigam corretamente o tratamento medicamentoso. Com o avanço da biotecnologia e da engenharia genética, especialmente por meio da técnica CRISPR-Cas9, novas possibilidades terapêuticas têm sido exploradas. Este estudo realizou uma revisão integrativa e análise bioética das pesquisas atuais que visam uma cura funcional do HIV por meio da manipulação genética do genoma humano. Utilizando a base de dados PubMed, foram identificados 115.538 artigos com o descriptor HIV; ao incluir CRISPR, obtiveram-se 444 resultados, e com o acréscimo de cure, restaram 83, dos quais 80 foram analisados após exclusões por irrelevância temática. A pesquisa destacou o desenvolvimento de métodos de controle do HIV e as violações bioéticas associadas, como ausência de representatividade, falhas no consentimento informado, e desigualdade no acesso aos tratamentos. Conclui-se que, apesar do potencial da tecnologia CRISPR-Cas9, persistem preocupações éticas relevantes. A bioética de intervenção, fundamentada nos princípios da prudência, proteção, precaução e prevenção, deve orientar essas pesquisas. A equidade no acesso e o envolvimento da indústria farmacêutica são essenciais para garantir avanços éticos e inclusivos, promovendo um diálogo contínuo entre ciência e bioética.

Palavras-chave: Bioética. Revisão Integrativa. Acesso à Saúde. CRISPR-Cas9.

ABSTRACT

The search for a cure for HIV infection remains ongoing. Although conventional methods do not eradicate the virus, they allow people living with HIV to have a better quality of life, provided they correctly follow their medication treatment. With advances in biotechnology and genetic engineering, especially through the CRISPR-Cas9 technique, new therapeutic possibilities have been explored. This study conducted an integrative review and bioethical analysis of current research aimed at a functional cure for HIV through genetic manipulation of the human genome. Using the PubMed database, 115,538 articles with the descriptor HIV were identified; including CRISPR yielded 444 results, and adding "cure" yielded 83, of which 80 were analyzed after exclusions due to thematic irrelevance. The research highlighted the development of HIV control methods and associated bioethical violations, such as lack of representation, failures in informed consent, and unequal access to treatments. It is concluded that, despite the potential of CRISPR-Cas9 technology, relevant ethical concerns persist. Interventional bioethics, based on the principles of prudence, protection, precaution, and prevention, should guide this research. Equitable access and the involvement of the pharmaceutical industry are essential to ensure ethical and inclusive advances, promoting an ongoing dialogue between science and bioethics.

Keywords: Bioethics. Integrative Review. Access to Healthcare. CRISPR-Cas9.

RESUMEN

La búsqueda de una cura para la infección por VIH continúa. Si bien los métodos convencionales no erradican el virus, permiten a las personas con VIH tener una mejor calidad de vida, siempre que sigan correctamente su tratamiento farmacológico. Con los avances en biotecnología e ingeniería genética, especialmente mediante la técnica CRISPR-Cas9, se han explorado nuevas posibilidades terapéuticas. Este estudio realizó una revisión integrativa y un análisis bioético de la investigación actual dirigida a una cura funcional del VIH mediante la manipulación genética del genoma humano. Utilizando la base de datos PubMed, se identificaron 115.538 artículos con el descriptor VIH; la inclusión de CRISPR arrojó 444 resultados, y la adición de "cura" arrojó 83, de los cuales 80 se analizaron tras exclusiones por irrelevancia temática. La investigación destacó el desarrollo de métodos de control del VIH y las violaciones bioéticas asociadas, como la falta de representación, las fallas en el consentimiento informado y el acceso desigual a los tratamientos. Se concluye que, a pesar del potencial de la tecnología CRISPR-Cas9, persisten importantes preocupaciones éticas. La bioética intervencionista, basada en los principios de prudencia, protección, precaución y prevención, debe guiar esta investigación. El acceso equitativo y la participación de la industria farmacéutica son esenciales para garantizar avances éticos e inclusivos, promoviendo un diálogo continuo entre la ciencia y la bioética.

Palabras clave: Bioética. Revisión Integrativa. Acceso a la Atención Médica. CRISPR-Cas9.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e o aperfeiçoamento tecnológico têm possibilitado à humanidade modificar e interferir cada vez mais nos diferentes aspectos de sua vida, em uma busca constante pelo aprimoramento de suas capacidades físicas e mentais. Esse cenário suscita um debate ético acerca dos limites e da necessidade de modificar a si mesmo e ao seu código genético. Com o advento da tecnologia CRISPR-Cas9 para manipulação genética (DOUDNA *et al.*, 2014), novas abordagens terapêuticas para doenças hoje consideradas incuráveis têm sido aventadas. Dentre estas, encontra-se a infecção pelo HIV, outrora desafiadora e comumente evoluindo para a AIDS, que, embora ainda sem cura, é atualmente controlável com o uso da Terapia Antirretroviral (TARV).

No passado, foram observadas diversas infrações éticas durante a realização de pesquisas que buscavam um tratamento para a AIDS. Essas infrações incluíram questões relacionadas à iniquidade nos estudos (EPSTEIN *et al.*, 1996), problemas com o consentimento informado (RACITI *et al.*, 2021), o uso de placebos em grupos de controle (PETER; WOLFE, 1997) e a utilização de animais infectados com SIV (BAROUCH *et al.*, 2012). Mais recentemente, um pesquisador incorreu em infrações éticas ao utilizar a tecnologia CRISPR-Cas9 com a finalidade de tornar indivíduos resistentes à infecção pelo HIV por meio de eugenia (RYDER *et al.*, 2018). Aventava-se a possibilidade de que práticas como estas, ou piores, continuem ou retornem a acontecer em prol de ganhos financeiros ou reconhecimento profissional, podendo trazer riscos desconhecidos à saúde do paciente. Pressupõe-se que o desenvolvimento de uma técnica como esta seja necessário apenas se os benefícios superarem os riscos, uma vez que o uso da TARV permite que as pessoas vivendo com HIV (PVHA) tenham maior sobrevida e com boa qualidade de vida, reduzindo as complicações relacionadas à infecção retroviral (CARVALHO *et al.*, 2019).

Diante disso, é necessário compreender como os elementos éticos estão sendo considerados nas pesquisas para o desenvolvimento de uma cura para a infecção pelo HIV que utilizam o método CRISPR-Cas9. Deve-se avaliar as possíveis intervenções e as recomendações necessárias aos estudos, no sentido de se prevenir um aumento na incidência de vulnerabilidades em PVHA. O presente estudo

procurou examinar, sob a ótica da bioética, a condução das atuais pesquisas que visam estabelecer uma cura funcional ou esterilizante para o HIV por meio da metodologia de manipulação genética CRISPR-Cas9. Para melhor delinear este objetivo, o estudo expõe a evolução das pesquisas e dos métodos de controle do HIV já conhecidos e estabelecidos. Ao fazê-lo, a pesquisa destaca como os pressupostos bioéticos foram violados nesse processo, para então comparar como os estudos que utilizam a técnica CRISPR-Cas9 têm sido conduzidos e avaliar a capacidade destes de produzir vulnerabilidades em seus participantes.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura científica, visando mapear as questões éticas referentes às pesquisas atuais que utilizam técnicas genéticas em busca de uma cura para a infecção pelo HIV. Considerada a mais ampla abordagem dentre as revisões, a revisão integrativa, permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, possibilitando um entendimento completo do objeto ou fenômeno estudado, bem como uma análise conjunta da literatura teórica e prática. Permite também uma estruturação e desenvolvimento do conhecimento teórico, com possível aplicabilidade prática (ROSANELI; FISCHER, 2024)

A presente pesquisa teve como objetivo caracterizar como estão sendo considerados os elementos éticos nas pesquisas para desenvolvimento de uma cura para a infecção pelo HIV, que utilizam o método CRISPR/Cas9, de engenharia genética. A pergunta foi balizada na conclusão de estudos que visaram o controle ou cura da infecção retroviral, contudo questionados quanto à apropriação de pressupostos bioéticos no planejamento, execução e divulgação dos dados com potencial de infringir malefícios a indivíduos e até mesmo sociedades. Na literatura encontram-se diversos exemplos de pesquisas que foram descredibilizadas quanto ao seu potencial ético (PETER; WOLFE, 1997; RYDER *et al.*, 2018), logo espera-se que as novas pesquisas não cometam os mesmos erros do passado em favor da cura de uma doença para a qual já é possível um bom controle, procurando respeitar os princípios da Bioética principalista: justiça, autonomia, beneficência e não-maleficência (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002).

Devido ao grande volume de informações disponíveis atualmente, foram utilizadas bases comuns para revisões sistemáticas em saúde e outras áreas, bem como bases específicas para o assunto HIV/Aids. A presente revisão utilizou as seguintes bases de dados e periódicos eletrônicos: PubMed, LILACS e SciELO. O recorte da pesquisa considerou avaliar as publicações geradas até 10 anos após o desenvolvimento do método CRISPR-Cas9 (JINEK *et al.*, 2013)

Os Critérios de inclusão adotados para orientar a busca e seleção de artigos foram: estudos que tivessem uma abordagem da temática HIV/AIDS, que envolvessem ou citassem a técnica de engenharia genética de CRISPR/Cas9, procurando uma cura; Estudos em língua inglesa, publicados em periódicos internacionais, e nacionais, no período compreendido de 2014 a 2023, visto que é uma técnica com descoberta recente, não tendo muitos artigos prévios que relacionem o HIV ao CRISPR/Cas9. Foram incluídos somente os textos de divulgação gratuita, completa e revisados por pares.

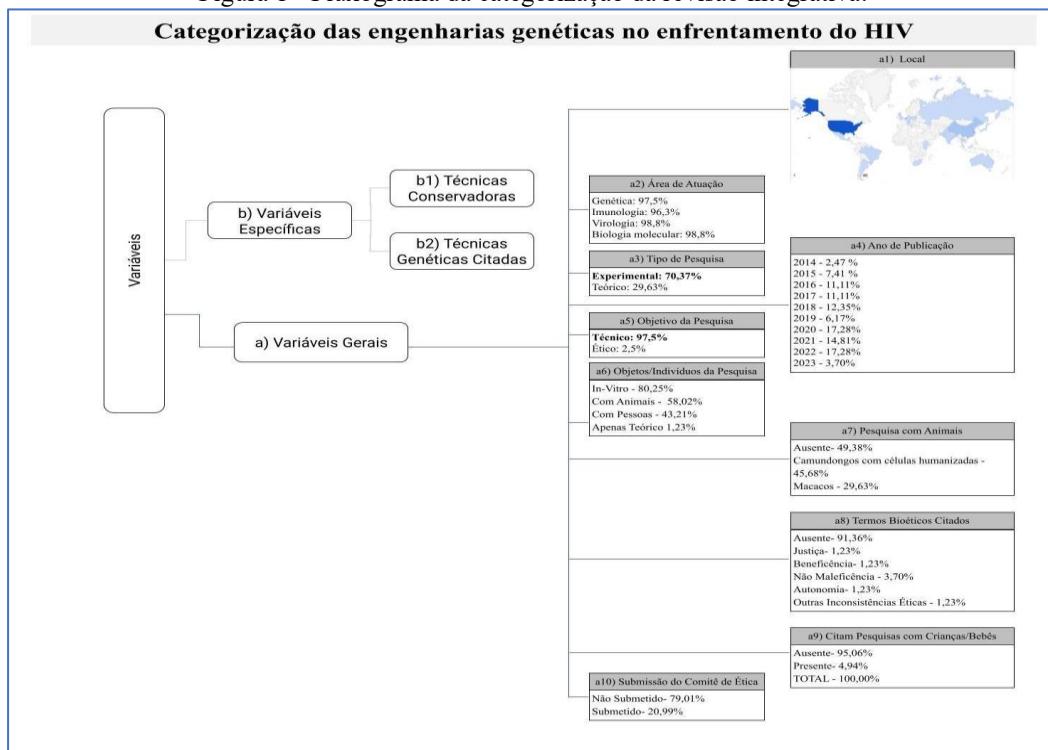
Os artigos selecionados foram analisados e categorizados em variáveis gerais e específicas, avaliando quali-quantitativamente as citações dos termos de interesse, com subcategorias

determinadas a posteriori. Utilizou-se estatística descritiva e análise de conteúdo semântico conforme Bardin (1977). As categorias pré-definidas e subcategorias foram divididas em: a) Variáveis gerais: Local (Continentes); Área de Atuação (Genética, Imunologia, etc.); Tipo de Pesquisa (Experimental/Teórico); Ano (2014-2023); Objetivo (Técnico/Ético); Objetos/Indivíduos (In-Vitro, Animais, Pessoas); Pesquisa com Animais (Ausente, Camundongos, Macacos); Termos Bioéticos (Justiça, Beneficência, etc.); Pesquisas com Crianças (Ausente/Presente); Submissão a Comitê de Ética. b) Variáveis específicas: b1) Técnicas Conservadoras (TARV, Vacina, CRISPR, etc.), subcategorizadas em Limitações (Econômicas, Sociais, Técnicas) e Perspectivas de Cura (Social, Técnica); b2) Técnicas Genéticas (CRISPR, ZFNs, TALENs), avaliadas em Limitações (Técnicas, Sociais, Éticas, Econômicas) e Benefícios (Tecnológicos). Cada aspecto foi analisado qualitativamente, considerando presença/ausência nos textos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As sugestões de busca após submetida aos critérios e exclusão resultaram na inclusão de 81 artigos na análise. Dentre os artigos analisados houve um predomínio (54,7%) de pesquisas sendo realizadas nos Estados Unidos da América, seguido pela China (10,5%) e Holanda (8,1%), sendo que alguns destes ainda realizados em parceria com universidades americanas (Figura 1). A proeminência dos EUA pode ser explicada quando se evidencia a quantidade de financiamento de pesquisas na área de saúde, tanto primários (de origem governamental) quanto secundários (de origem privada, promovido por grandes empresas, como multinacionais) (CHNEEGANS *et al.*, 2021). Nos EUA é igualmente comum uma relação de intersetorialidade entre as faculdades, instituições de pesquisa e o mercado financeiro, além dos altos investimentos governamentais no setor de pesquisas básicas, tem-se um alto investimento por parte do setor privado em área de biotecnologia, na qual a engenharia genética é incluída, com potencial de uso em agricultura e ciências médicas. Quando se trata do número de empresas de biotecnologia as 6.213 registradas posicionam os EUA na liderança, seguidos pela Espanha (1.715), França (1.481) e Coreia do Sul (885). Em 2011, o Brasil possuía 237 empresas de biotecnologia e ocupava a 13^a posição (OCDE, 2012).

Figura 1 - Fluxograma da categorização da revisão integrativa.



Fonte: os autores a partir da revisão integrativa

Ao se considerar a alta interferência do setor privado nas pesquisas em engenharia genética, surgem ponderações positivas e negativas. Entre as positivas, destacam-se o desenvolvimento acelerado, devido aos recursos significativos destinados à área, resultando em benefícios diretos para a sociedade (SILVA; ROCHA, 2023), e o aumento da especialização e eficiência dos métodos, possibilitado pela infraestrutura das empresas para testar, desenvolver e comercializar produtos, gerando descobertas que dificilmente ocorreriam de outras formas (MARTINS; FERREIRA, 2022). Entre os aspectos negativos, ressaltam-se os conflitos de interesse, já que empresas priorizam o lucro, podendo direcionar pesquisas para tratamentos mais rentáveis que necessários (SANTOS; ALMEIDA, 2023). Isso gera problemas de acesso e equidade, especialmente em países de baixa e média renda, além da falta de transparência quando os resultados não favorecem interesses comerciais. Patentes limitam a circulação do conhecimento, atrasando o progresso científico. A busca por retorno financeiro pode ainda desviar verbas públicas de áreas prioritárias (LIMA; MORAES, 2023).

A revisão integrativa mostrou predominância de objetivos técnicos (97,5%) frente aos éticos (2,5%) (HENDRIKS *et al.*, 2018; KALIDASSAN; TEVA, 2020). Essa ausência de enfoque ético pode estar ligada à atração pelo reconhecimento da aplicabilidade técnica e a potenciais financeiros, já que muitas pesquisas foram financiadas pela indústria privada (SANTOS; ALMEIDA, 2023).

A técnica CRISPR-Cas9 é recente: iniciada no final da década de 1980, ganhou impulso em 2010, quando Sylvain Moineau demonstrou a possibilidade de quebras no DNA em locais previsíveis (METZL, 2020). Em 2012, Charpentier e Doudna reprogramaram o sistema para cortes intencionais, e em 2020 receberam o Nobel de Química. O método tornou-se mais simples e barato que ZFN e TALENs (GUPTA; MUSUNURU, 2014). Esse avanço explica a predominância do enfoque técnico e o início de pesquisas em HIV a partir de 2014, com crescimento até 2019. No entanto, o caso polêmico do pesquisador chinês He Jiankui, que em 2018 manipulou embriões geneticamente, levando ao nascimento de gêmeas supostamente imunes ao HIV, gerou condenação em 2019 (BBC NEWS, 2019) e pode ter retardado publicações. Com a pandemia de Covid-19, o cenário mudou, favorecendo o avanço em biotecnologia e ampliando publicações após 2020.

A maioria dos estudos analisados era experimental (70,37%), em fase pré-clínica, refletindo a necessidade de avaliar riscos antes de testes clínicos em humanos (MUSUNURU, 2019). Ensaios rigorosos são essenciais para aprovação de terapias por agências reguladoras como FDA e EMA (COSTA, 2024). As áreas mais frequentes foram a genética (97,5%), imunologia (96,3%), virologia (98,8%) e biologia molecular (98,8%), fundamentais para compreender o ciclo do HIV e desenvolver estratégias com CRISPR-Cas9 (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014; FLEXNER *et al.*, 2018).

Quanto aos objetos de pesquisa, predominou o uso *in vitro* (80,2%), seguido por animais (58%) e humanos (43,2%). O *in vitro* é preferido por segurança, controle experimental e menor custo, além de permitir testes antes de aplicações *in vivo* (KHALILI *et al.*, 2015). Esse padrão reflete fases pré-clínicas, mas já há aumento de estudos *in vivo*. Referências a pesquisas com pessoas, como o caso de He Jiankui, reacendem preocupações éticas já vividas em estudos com mulheres na África e Ásia nos anos 1990, quando se usou placebo em vez do tratamento padrão (RACITI *et al.*, 2021; PETER; WOLFE, 1997). Alguns artigos (4,9%) citam bebês (KALIDASAN; THEVA, 2020; HENDRIKS *et al.*, 2018; XIAO *et al.*, 2019; PHAM; MESPLÈDE, 2018), mas a maioria (95%) sequer mencionou crianças.

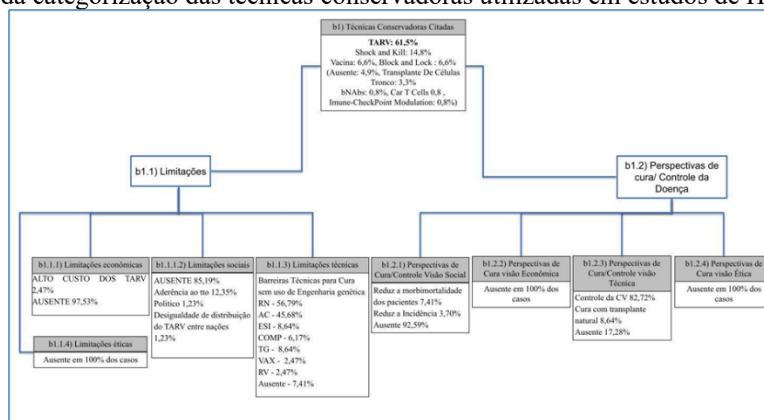
Para prevenir violações, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) avaliam validade científica, consentimento e riscos, assegurando padrões internacionais (MS, 2012). Contudo, apenas 29,82% dos estudos que poderiam ser submetidos ao CEP efetivamente o foram. Mesmo pesquisas *in vitro* com material biológico humano exigem submissão, o que indica potenciais complicações éticas (FLEXNER *et al.*, 2018). O CRISPR-Cas9 oferece oportunidades inéditas, mas levanta dilemas éticos como efeitos imprevistos, transmissibilidade às gerações futuras e equidade no acesso (POTTER, 1971). O ideal seria submeter todos os trabalhos aos CEP, mesmo sem exigência legal. Em relação ao

uso de animais, destacam-se camundongos (45,7%) e macacos (29,6%). Persistem dúvidas sobre riscos, benefícios e respeito aos princípios dos 3Rs (CONCEA, 2016).

3.1 TÉCNICAS CONSERVADORAS

Dentre as técnicas conservadoras apresentadas na literatura científica componente desta revisão houve prevalência da TARV, (61,5%) (Figura 2). Atualmente a TARV constitui o único tratamento de escolha para controle da infecção pelo HIV. O tratamento consiste no uso combinado de medicamentos antirretrovirais, sendo extremamente eficaz e visa a redução da carga viral do HIV, no paciente, para um nível indetectável, inibindo a progressão da doença, bem como a transmissão do vírus a terceiros, (LUNDGREN *et al.*, 2015). O Tratamento com ARV permite que as PVHA, tenham maior expectativa de vida, com qualidade, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas e outras complicações, diminuindo substancialmente os riscos de transmissão aos parceiros sexuais não infectados, permitindo que casais soro discordantes tenham filhos (CARVALHO *et al.*, 2019). Entretanto, mesmo com estes benefícios, o uso de TARV ainda pode apresentar alguns efeitos colaterais, como insuficiência renal, hepatite, anemia, pancreatite e lipodistrofias, entre outros (REUST, 2011). Outra situação de difícil manejo seria a adesão correta ao tratamento. A não adesão ou má aderência a TARV, além de poder gerar as complicações comuns do HIV para o paciente, devido a recidiva do vírus na circulação, pode aumentar a resistência do vírus aos ARV, podendo fazer com que seja necessário um aumento da quantidade de medicamentos para o controle da doença. Bem como aumento da chance de transmissão, e surgimento de novas cepas resistentes ao tratamento (DRACHLER *et al.*, 2016). Ainda pode ser citado como fator influente na efetividade da TARV, as interações medicamentosas, diversos medicamentos são proscritos ou devem ser usados com cautela em PVHA, pois podem diminuir a efetividade e o alcance da TARV (REUST, 2011).

Figura 2 - Síntese da categorização das técnicas conservadoras utilizadas em estudos de HIV e CRISPR-Cas9.



Fonte: os autores

O elevado número de artigos que citam o uso das TARV se justifica uma vez que é o tratamento padrão no combate ao HIV. Porém ainda não consegue eliminar os reservatórios naturais do vírus e a descontinuidade do tratamento traz uma recidiva da aids , fazendo com que o paciente necessite tomar continuamente os medicamentos ao longo da vida (LUNDGREN *et al.*, 2015). Visando antagonizar isso e garantir uma cura funcional sem as complicações inerentes do uso da TARV, diversos pesquisadores tentaram descobrir outro tratamento, utilizando a técnica CRISPR-Cas9 (HERRERA-CARRILLO *et al.*, 2020), então é natural que os artigos citem, relacionem e comparem o tratamento atual, com as pesquisas com CRISPR-Cas9.

Além da TARV e técnicas genéticas, existem outras pesquisas, as quais tentam de outra maneira controlar/curar o HIV. São técnicas que ainda não obtiveram sucesso, ou apresentam alguma adversidade para sua aplicação de tal forma que a mesma se torna inviável ou menos efetiva que a TARV (ATKINS *et al.*, 2021). Nos artigos analisados ocorreram citações sobre a técnica Shock and Kill (14,8%), técnica esta que estimula o sistema imune do hospedeiro, com o uso de medicações, a reconhecer e eliminar os reservatórios naturais do vírus (ATKINS *et al.*, 2021). Em 6,6% dos artigos houve citações sobre o desenvolvimento ou produção de uma vacina contra o HIV, que em inúmeras vezes foi falha (KALIDASAN; THEVA, 2020). Também 6,6% dos artigos citaram o ‘*Block and Lock*’, técnica que visa bloquear a transcrição viral, e manter o vírus em seu estado latente, contudo essa abordagem apresentou falhas por ser apenas transitória, o que faz com que haja recidiva na circulação do vírus após algum tempo (ATKINS *et al.*, 2021).

Outra abordagem que foi discutida para tratamento, foi o transplante de células tronco, de doadores, cujas células são naturalmente resistentes a infecção viral, visando replicar situações em que pacientes apresentaram cura funcional, como o “paciente de Berlin” (HUTTER *et al.*, 2009) e o paciente de Essen (KORDELAS *et al.*, 2014). Esta abordagem apresentada em 8,6% dos artigos, mostra-se inviável na prática, uma vez que é necessário encontrar um doador compatível com o paciente e que tenha uma mutação específica (mutação ΔCCR5), situação muito rara, e de difícil aplicação prática, isso sem os casos em que houve, recidiva da carga viral depois de um tempo após a realização do transplante (ANANWORANICH; ROOB, 2014; HENRICH *et al.*, 2014).

Por fim, três técnicas apresentaram baixa prevalência (0,8%) porém equivalentes (Figura 2): Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs), utilização de anticorpos neutralizantes do o HIV; Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, em que temos uma modificação de células T CD8+ fora com um receptor de antígeno, e após a reintrodução destas células no hospedeiro, estas visam destruir as células infectadas com HIV-1; e Imune Check-Point Modulation, seria uma técnica que visa melhorar a resposta imune do linfócito T CD4+ a fim de auxiliar a controlar o vírus e a doença não

evoluir com imunossupressão, técnica que já tem sido usada com sucesso no tratamento do câncer (ATKINS *et al.*, 2021). Com exceção da TARV, nenhuma das outras técnicas foi tão bem-sucedida em eliminar o vírus e controlar a doença, ou mesmo tão efetiva, e nenhuma delas tem sucesso em eliminar os reservatórios naturais do vírus, o que torna a doença ainda incurável (ATKINS *et al.*, 2021).

Mesmo com benefícios acerca destas técnicas, após a análise dos artigos evidencia-se diversas limitações, destacando-se as econômicas, sendo que 2,47% dos artigos relataram o elevado custo no desenvolvimento, produção e venda da TARV. A fabricação de ARV requer muito tempo e investimento para realizar pesquisa e desenvolvimento extensos. A identificação de alvos virais, fabricação de compostos, testes pré-clínicos e várias fases de ensaios clínicos são parte do processo. A mutabilidade do HIV torna a situação mais complicadas, e o desenvolvimento contínuo de novos medicamentos é necessário para combater cepas resistentes (MEYER-RATH; OVER, 2012). Acresce que os rigorosos padrões de segurança e eficácia são impostos por agências regulatórias, como a Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na Europa. Essas agências são responsáveis pela aprovação de novos medicamentos. A realização de estudos clínicos de grande escala e de alta qualidade é necessária para cumprir esses padrões, o que aumenta significativamente os custos de desenvolvimento (MEYER-RATH; OVER, 2012).

A produção de ARV envolve processos de fabricação complexos e, em alguns casos, a necessidade de instalações de produção especializadas. Além disso, a garantia de qualidade e a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (GMP) são essenciais, o que adiciona mais custos operacionais. Existe também o sistema de patente que dá aos desenvolvedores exclusividade de mercado por um período limitado, com o intuito de proteger os investimentos em P&D, e compensar os custos de desenvolvimento com monopólio temporário, mas os medicamentos custam mais enquanto a patente dura (MEYER-RATH; OVER, 2012). Os financiadores e os sistemas de saúde enfrentam mais obstáculos devido à necessidade de tornar a TARV acessível em todo o mundo, especialmente em países de baixa e média renda. Embora a redução dos preços e os programas de acesso global sejam essenciais para melhorar a oferta da TARV, eles exigem negociações e acordos com várias partes interessadas, incluindo governos, organizações não governamentais e o setor farmacêutico (ESTADOS UNIDOS, 2019).

Mesmo com diversos fatores envolvidos no desenvolvimento, produção e venda dos medicamentos, esse é um tópico muito pouco abordado nos estudos analisados, quando levado em consideração, ele vem para justificar a produção de um método genético, que estabeleça uma cura funcional de tal forma que não seja mais necessário utilizar mais esses medicamentos por toda a vida, em teoria reduzindo os custos de produção e desenvolvimento destes medicamentos, mas não

comparam os custos de produção da TARV com o provável custo de produção da nova terapia genética, a qual aparentemente também apresenta elevados níveis de produção, se não maiores que os da TARV, uma vez que está além de precisar passar por todos os estágios que a TARV já passou acima citados, ainda pode ter problemas com produção em escala, além de alta complexidade nos procedimentos terapêuticos (IGI, 2022), elevando ainda mais o custo se comparada à TARV. Isso explicaria uma suposta tentativa dos autores de omitir certas informações referentes aos custos de uma terapia genética.

Dentre as limitações sociais, cerca de 12,35% dos artigos indicaram uma má adesão ao tratamento convencional. Dentre as principais causas de má adesão destacam-se: a presença de efeitos colaterais adversos da TARV, podendo variar de leves a graves, desestimulando o uso contínuo dos medicamentos; regimes terapêuticos com múltiplas doses, além de restrições alimentares devido a medicação; o estigma do HIV/Aids pode levar as pessoas a evitar tomar medicamentos regularmente, especialmente em público, por medo de serem identificados como PVHA. Alguns fatores socioeconômicos como dificuldades financeiras, falta de acesso a serviços de saúde de alta qualidade e insegurança habitacional, podem ter impacto na adesão medicamentosa, assim como outros fatores emocionais e psicológicos como depressão, ansiedade e outros problemas de saúde mental (CARVALHO et.al, 2019).

A baixa adesão ao tratamento tem uma certa prevalência principalmente nos artigos teóricos, os quais tentam justificar a necessidade de se alcançar a cura funcional do HIV, e este se torna um ponto crucial como uma das justificativas dos estudos, que em suma tentaram abolir a TARV com técnicas genéticas, a fim de evitar estes problemas. Outras questões sociais menos abordadas seriam o interesse político uma vez que a infecção pelo HIV, atinge mais de 35 milhões de pessoas ao redor do mundo, tornando-se um problema de saúde pública (ZHANG *et al.*, 2015), abordado por 1,23% dos artigos, bom como uma desigualdade na distribuição da TARV. Tal abordagem pode ser justificada pelo enfoque da pesquisa e dos descritores.,

Um ponto interessante é que nenhum dos artigos apresentou uma abordagem específica, se referindo às limitações éticas das técnicas conservadoras, contudo destituído de uma discussão ética aprofundada acerca do que foi feito previamente no desenvolvimento destas técnicas. Somente dos resultados obtidos, em sua maioria, fracassos, quando não nos referimos a TARV. Esse resultado deve ser tomado como um alerta, pois diversos foram os dilemas éticos envolvidos na descoberta do HIV e no desenvolvimento da TARV, que podem ressurgir com o emprego desta nova técnica genética, os quais foram completamente desconsiderados pelos autores. Essa situação possibilita que delitos éticos voltem a ocorrer, como problemas com uso de animais em pesquisa, uso de placebo na pesquisa,

problema com consentimento informado, falta de equidade nas pesquisas confidencialidade, abordagem de vulnerabilidades (EPSTEIN, 1996, PETER; WOLF, 1997). Evidenciando, assim, o desinteresse e a falta de preocupação dos pesquisadores em não repetir os erros já cometidos previamente.

Por fim, foram identificadas limitações técnicas, diretamente relacionadas a fatores intrínsecos do vírus, bem como a ineficiência de cura e controle da doença entre elas: RN (não elimina os Reservatórios Naturais) em 56,79% dos casos que está diretamente relacionada com AC (Ausência de Cura) em 45,68 % dos casos e ESI (Evasão do Sistema Imune) em 8,64%. Estes três aspectos estão diretamente relacionados, pois a causa de não ter sido encontrado ainda uma cura funcional ou esterilizante para a infecção pelo HIV, reside no fato deste manter diversos reservatórios naturais. Fato este, que seria um dos mecanismos de evasão do sistema imune, que nada mais são que as inserções de DNA viral, dentro do DNA do hospedeiro, e que podem ficar localizadas em diversos tecidos do corpo (CHOMONT *et al.*, 2023). Bem como diversos outros mecanismos de evasão do sistema imune como expressão de proteínas virais, as quais o sistema imune tem dificuldade em reconhecer, e outras que diminuem a atividade do sistema imune. Espera-se que a prevalência destas limitações esteja mais alta nos artigos selecionados, uma vez que são estas características da doença as quais não permitiram ainda que se alcance a cura, logo os novos métodos genéticos procuram sanar essa deficiência, tornando esse o enfoque das pesquisas com CRISPR-Cas9. Logo se faz necessário abordar esse tema como uma das principais justificativas dos estudos realizados.

Outro problema evidenciado foram as COMP (complicações de saúde com uso de anti-retrovirais) presente em 6,17% dos artigos. Os efeitos adversos da TARV incluem um risco maior de complicações metabólicas, doenças cardiovasculares, disfunção renal, perda óssea e ganho de peso. Isso pode se agravar a longo prazo (ESTADOS UNIDOS, 2019). Os artigos tendem a utilizar esses dados a fim de justificar os ensaios clínicos e a necessidade de se obter uma nova metodologia de tratamento. O uso da TARV com TG (Terapia Genética Associada) foi apontado em 3,7% dos textos analisados, sendo que o uso da TARV associado com CRISPR-cas9 têm alcançado maior destaque principalmente após a eficácia demonstrada em alguns estudos (DASH, 2020). Contudo, é de se esperar que seu uso associado seja reduzido nas pesquisas inicialmente, uma vez que o uso concomitante de TARV, pode ser considerado um viés de confusão durante as pesquisas e até o desenvolvimento de um método seguro que envolva somente a genética tende a ser evitado.

A VAX (Vacina ineficiente) citada por 2,47% dos textos, indicam falha no desenvolvimento de vacinas para o combate ao HIV, principalmente no que tange a mutação viral, mesmo com diversos estudos tentando produzir uma vacina eficaz, a alta e acelerada mutagenicidade viral é um desafio,

pois faz com que diversas cepas diferentes existam no ambiente, bem como deixa as vacinas com uma validade inerente ao tempo de mutação do vírus, tornando o seu custo-benefício inviável na prática (GAO, 2018). Por fim vale ressaltar que a RV (Resistência Viral ao medicamento), citada em 2,47% dos artigos selecionados, consiste basicamente em uma mutação no genoma viral, a qual permite que o vírus consiga sobreviver mesmo com uso da TARV. Os artigos tendem a utilizar as limitações das técnicas conservadoras, para justificar a introdução de uma nova abordagem terapêutica, porém se pode apenas basear-se nas limitações destas técnicas para justificar uma nova abordagem, há a necessidade de avaliar também os benefícios trazidos por ela atualmente para só então comparar as duas.

Quando se analisa os benefícios acerca da terapia conservadora, por mais que existam muitos, como já citados previamente, os artigos selecionados quando abordam o assunto, é brevemente, ressaltando novamente o enfoque das pesquisas, que seria o desenvolvimento de uma nova técnica genética. Tendendo a aparecer mais para justificar a necessidade de estabelecer uma nova técnica, que consiga manter as conquistas alcançadas ou a procura de justificativas que antagonizam o tratamento conservador. Na visão técnica grande parte dos artigos (82,7%), dão um enfoque para o controle da carga viral, que é feito pelo uso de TARV, um objetivo básico para ser alcançado pela nova metodologia terapêutica (PETERSON; MACLEAN, 2019), uma vez que é o que garante o controle da doença e consequentemente melhorando qualidade de vida das PVHA (CARVALHO *et al.*, 2019), possibilitando inclusive que elas tenham uma expectativa de vida semelhante a um indivíduo da população geral (SAMJI *et al.*, 2013), tais argumentos são utilizados pelos autores como objetivos de pesquisa, mas através do uso do CRISPR-Cas9, ao invés da TARV e por isso tendem a aparecer de maneira tão expressiva.

Outro método citado (8,6%) foi a cura realizada através de transplante de medula óssea, por enquanto o único método atual que conseguiu curas funcionais (HUTTER *et al.*, 2009). Essa alternativa surgiu depois de casos de cura terem sido reportados, após um transplante de medula em PVHA com a medula de doadores que apresentem uma mutação em um gene específico (gene CCR5), que dificulta a infecção do linfócito T CD4 pelo HIV, e associado a isso os doadores devem ter uma medula compatível com os receptores, devido a essa série de fatores associados e da raridade em se encontrar medulas compatíveis entre si com uma mutação rara, além dos riscos envolvendo transplantes de medula quando comparamos ao uso de TARV, torna-se um método inviável na prática clínica (HUTTER *et al.*, 2009). Contudo os estudos procuram imitar essa propedêutica usando a tecnologia CRISPR-Cas9, tornando isso um ponto de partida das pesquisas.

Pela perspectiva social os estudos abordam uma redução da morbimortalidade dos pacientes (7,4%). Em indivíduos com HIV, a TARV eficazmente diminui a carga viral a níveis indetectáveis no sangue. Permite também uma restauração e/ou preservação da função imunológica, restabelecendo e mantendo o número de linfócitos T CD4 +, diminuindo o risco de infecções oportunistas, bem como outras comorbidades relacionadas ou não ao HIV (LUNDGREN *et al.*, 2015), garantindo assim uma melhora significativa na qualidade de vida dos portadores do vírus. Cerca de 3,70% dos artigos debatem sobre a redução da incidência da doença, cuja causa está diretamente associada a transmissibilidade do HIV. Atualmente, a TARV atua também impedindo a propagação do vírus e o desenvolvimento da aids, reduzindo em até 96% a probabilidade de transmissão viral (COHEN *et al.*, 2011). Os termos aumento de qualidade de vida, diminuição da morbimortalidade e diminuição da infectividade, aparecem nos artigos somente como um dos objetivos da pesquisas com CRISPR, não apresentam um grande enfoque uma vez que isso já é atingido com uso de TARV e podendo levantar um conflito ético, uma vez que estaríamos substituindo uma terapia, que por mais que não cure tem seus efeitos adversos bem conhecidos e controla efetivamente a replicação viral, por uma terapia com efeitos colaterais desconhecidos e possivelmente permanentes no genoma do paciente (DUBÉ *et al.*, 2022).

A perspectiva econômica das terapias tradicionais, não foi encontrada em citações pertinentes nos artigos, vale ressaltar que a implementação da TARV inicialmente, teve um alto custo devido à complexidade de seu desenvolvimento e à necessidade de recuperação de investimentos em pesquisa e desenvolvimento. Os primeiros medicamentos antirretrovirais foram introduzidos no final da década de 1990, eram frequentemente patenteados, limitando a concorrência e mantendo os preços elevados. Além disso, os primeiros tratamentos contra o HIV envolveram regimes complicados que exigiam várias drogas caras. Para muitos pacientes, especialmente em países de baixa e média renda, os preços eram inacessíveis devido à escassez de genéricos e ao mercado relativamente pequeno, concentrado principalmente em países de alta renda (HOEN *et al.*, 2011).

Ativistas da saúde e organizações internacionais impulsionaram a pressão para tornar os medicamentos para HIV mais acessíveis no final dos anos 90 e início dos 2000. Em 2001, a Declaração de Doha, um marco na história da OMC, foi concluída devido a uma série de disputas e pressão pública. A Declaração reafirmou a capacidade dos países membros da OMC de contornar patentes de medicamentos em situações de emergência de saúde pública. As nações em desenvolvimento puderam fabricar ou importar genéricos de medicamentos antirretrovirais a preços significativamente mais baixos, permitindo que milhões de pessoas pudessem obter tratamento vital (OMC, 2001). Programas internacionais de financiamento foram essenciais para tornar os medicamentos para o HIV mais

acessíveis, além dos esforços para a produção de genéricos. O Plano de Emergência do Presidente dos EUA para o Alívio da Aids (PEPFAR), lançado em 2003, junto com o Fundo Global de Luta contra a Aids, Tuberculose e Malária, forneceram recursos significativos para a compra e distribuição de antirretrovirais em países em desenvolvimento. Estes programas não apenas forneceram dinheiro para comprar medicamentos, mas também ajudaram a construir a infraestrutura de saúde necessária para administrar os tratamentos de forma eficiente. Os governos, as comunidades locais e as organizações internacionais têm trabalhado juntos para aumentar o acesso ao tratamento, melhorando as taxas de sobrevivência e qualidade de vida das PVHA (ESTADOS UNIDOS, 2024). Entende-se que ao comparar o longo caminho já trilhado, e a luta global para diminuição de custos para desenvolver, produzir e distribuir os ARV, com os custos que essa nova terapia genética pode trazer; compreende-se o desinteresse dos autores em expressar os custos econômicos da terapia convencional, uma vez que seria um contra-argumento de forte intensidade na justificativa de realizar essas pesquisas.

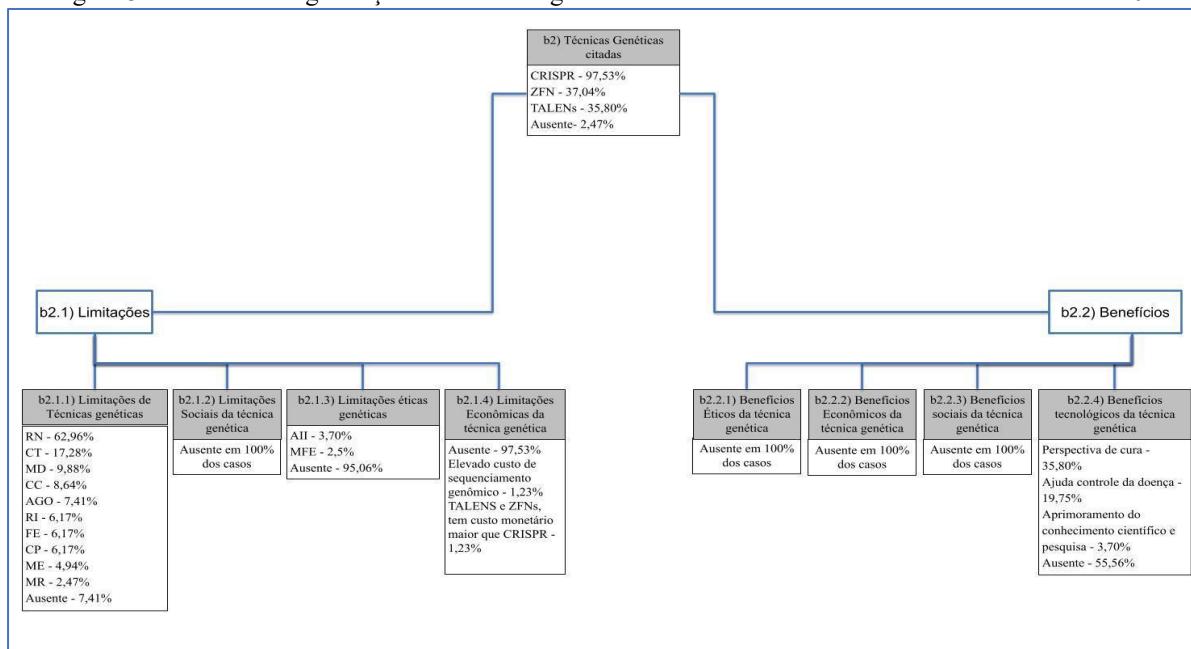
As perspectivas éticas oferecidas pelos autores, acerca do tratamento convencional, não se encontram citações, assim como nas limitações éticas das técnicas conservadoras, corroborando para um entendimento de que há um desinteresse por parte dos pesquisadores em considerar estes aspectos éticos. Talvez, ao se ponderar sobre alguns aspectos, da técnica genética, faça pensar sobre a real necessidade da realização destas pesquisas, bem como de um estabelecimento de uma cura, tornando a informação contraproducente para a pesquisa. Uma das questões que pode ser levantada, seria o acesso equitativo ao tratamento. Atualmente a distribuição do tratamento convencional passou por diversos desafios, mas a quebra de patentes e promover programas de combate ao HIV (ESTADOS UNIDOS, 2024), proporcionou que os custos diminuíssem além de aumentar a acessibilidade. Já os custos com o desenvolvimento e manutenção de uma terapia genética aumentariam drasticamente, então comparativamente nem todos teriam acesso ao novo tratamento. Deve-se considerar, que os riscos de estabelecer uma nova terapia genética poderiam não superar os benefícios a serem alcançadas pela mesma, gerando alterações no DNA potencialmente irreversíveis e prejudiciais (resposta imune exacerbada, oncogênicas) (DUBÉ *et al.*, 2022), o que não acontece na terapia convencional.

3.2 TÉCNICAS GENÉTICAS

A técnica de edição genética revolucionária chamada CRISPR-Cas9 tem mudado a biologia molecular desde sua descoberta. O desenvolvimento do CRISPR-Cas9 começou nos anos 80, quando cientistas descobriram sequências repetidas no DNA de bactérias. Essas sequências posteriormente foram chamadas de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Trata-se de um sistema imunológico bacteriano que usa essas sequências de RNA e proteína Cas9 para

identificar e cortar o DNA de vírus invasores (HORVATH; BARRANGOU, 2010). Pesquisadores como Philippe Horvath e Rodolphe Barrangou demonstraram em 2007 como o CRISPR pode ser usado para dar às bactérias industriais resistência contra vírus (HORVATH; BARRANGOU, 2010). Em 2012, Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier elucidaram em detalhes a função específica da proteína Cas9, que é necessária para o processo de corte do DNA, um marco na biotecnologia (JINEK *et al.*, 2013).

Figura 3 Síntese da categorização das técnicas genéticas utilizadas em estudos de HIV e CRISPR-Cas9.



Fonte: os autores

Com a publicação de Doudna e Charpentier em 2012, o CRISPR-Cas9 se tornou uma ferramenta popular para edição genética. Ao usar esta técnica, os pesquisadores podem adicionar, remover ou mudar partes específicas do genoma, fazendo cortes precisos no DNA (CONG, 2013).

O CRISPR-Cas9 está sendo usado para tratar diversas doenças genéticas, como distrofia muscular e fibrose cística. Seu uso em pesquisa médica aumentou rapidamente para tratar doenças mais complexas, como câncer e HIV (CONG, 2013). Devido à sua capacidade de se integrar ao genoma do hospedeiro e permanecer latente, o HIV é um alvo difícil para o CRISPR. Mas os pesquisadores estão usando o CRISPR-Cas9 para extraí-lo do DNA viral de células infectadas. A pesquisa foi bem-sucedida em células e modelos animais, mas a implementação em humanos ainda enfrenta problemas importantes, como fornecer tecnologia de edição de forma segura e eficaz e garantir que o vírus não desenvolva resistência (XIAO *et al.*, 2019). Até agora, vários estudos clínicos estão sendo desenvolvidos ou estão em suas fases iniciais para verificar se o CRISPR-Cas9 é seguro e eficaz no

tratamento do HIV em humanos. Esses estudos são essenciais para determinar se o método pode se tornar uma terapia segura e prática para o HIV (XIAO *et al.*, 2019).

Além do CRISPR-Cas9 outras técnicas de manipulação genética já foram utilizadas previamente como as ZFN, consistem de enzimas específicas com capacidade de reconhecer e cortar sequências específicas de DNA podendo ser programadas (URNOV *et al.*, 2010). Há também as TALEN, funcionando de maneira similar as ZFNs, mas usam um domínio de ligação ao DNA diferente que vem de proteínas efetoras de bactérias patogênicas de plantas. Devido à modularidade e especificidade das sequências de DNA que as TALENs podem reconhecer, as TALENs tendem a ser consideradas mais precisas do que as ZFNs (JOUNG *et al.*, 2013).

Dentre os métodos analisados foram encontradas citações sobre o CRISPR-Cas9 em 97,53 % dos casos, em contrapartida ZFNs em 37,64% e 35,80% de citações com TALENs, essa baixa incidência dos artigos pode ser justificada pois os descritores selecionados direcionaram para o CRISPR-Cas9, e não para as outras técnicas. Há de se considerar o fato de que o método CRISPR-Cas9 revolucionou a biotecnologia e a engenharia genética, pois foi considerado muito mais efetivo e de melhor aplicabilidade que os outros métodos (DOUDNA *et al.*, 2014), aumentando sua relevância quando se trata de novos tratamentos genéticos, justificando ainda mais a sua prevalência como método de escolha. Dentre as suas vantagens podemos destacar (GUPTA; MUSURUNU, 2014): 1) Facilidade de uso: O gRNA, ou guia RNA, usado pelo CRISPR-Cas9, pode ser facilmente adaptado a quase qualquer sequência genômica desejada. Por outro lado, ZFNs e TALENs precisam projetar e construir proteínas específicas para cada novo alvo de DNA, um processo que pode ser muito técnico; 2) Custo e Tempo: A implementação do CRISPR-Cas9 é menos onerosa e mais rápida do que a engenharia de proteínas necessária para ZFNs e TALENs. Isso se deve ao fato de que a síntese ou montagem de gRNA geralmente é de menor custo e menos complicada; 3) Versatilidade e Multiplexão: Adicionar vários gRNAs ao sistema pode facilmente alterar o alvo do CRISPR-Cas9, para vários genes ao mesmo tempo. ZFN e TALEN requerem a criação de um novo conjunto de proteínas de ligação para cada alvo, tornando este processo de multiplexação mais difícil e ineficaz.; 4) Eficiência na edição: Embora TALENs e ZFNs sejam extremamente precisos, o processo CRISPR-Cas9 geralmente funciona melhor em termos de taxas de edição. Como resultado, existe uma maior probabilidade de que uma edição de CRISPR-Cas9 seja bem-sucedida no DNA alvo; 5) Versatilidade para modificações avançadas: Além de causar quebras no DNA, o CRISPR-Cas9 pode ser modificado para desempenhar várias funções diferentes, como ativar ou reprimir genes sem alterar a sequência do DNA, ou mesmo criar edições de base precisas usando sistemas como CRISPR-base editors. Todos esses tópicos justificam a maior relevância das pesquisas que utilizam CRISPR-Cas9, quando

comparadas com TALENs e ZFNs. Contudo torna-se necessário entender as limitações destas pesquisas, e seus benefícios, a fim de confrontar com os métodos tradicionais a avaliar o custo e benefício da técnica e evitar que transgressões éticas venham a ocorrer. Dentre as limitações encontradas tem-se:

Dos artigos analisados, 62,96%, relataram preocupações ou insucesso, na eliminação completa dos reservatórios naturais do vírus (RN). Alguns aspectos devem ser considerados neste quesito como a especificidade do método, enquanto o CRISPR-Cas9 pode ser programado para alterar e direcionar o DNA viral integrado, é extremamente difícil identificar todas as células contendo o genoma viral latente. Além disso, devido à alta taxa de mutação do HIV, a variação genética pode diminuir a eficácia de uma sequência guia de RNA (WANG *et al.*, 2016). Reativação viral por vírus de reservatórios não identificados ou não editados podem reativar, mesmo após a edição bem-sucedida do DNA viral, resultando em uma nova replicação viral e propagação da infecção. Ao considerar que esta técnica visa justamente realizar aquilo que a TARV ainda não conseguiu atingir, que é a destruição dos reservatórios naturais do vírus, se ela vier a apresentar a mesma limitação, não justificaria a utilização desta em detrimento das conservadoras, visto que ainda não se conhece os possíveis efeitos deletérios.

A falta de conhecimento técnico (CT) foi relatada por 17,28% dos artigos necessários para atingir o objetivo de cura. Uma das maiores dificuldades é a identificação e caracterização completa das fontes latentes do HIV. Estas células infectadas pelo HIV, que não produzem o vírus ativamente, podem permanecer escondidas no sistema imunológico e em outros tecidos. Para que uma cura seja eficaz, o CRISPR-Cas9 precisa ser aplicado a cada uma dessas células. No entanto, nossas habilidades de identificar e acessar cada uma dessas células ainda são limitadas (CHUN *et al.*, 1997). Outra questão de elevada importância seria o desenvolvimento de modelos e testes realistas, a capacidade de testar novas terapias é limitada por falta de modelos animais ou de laboratório que reproduzam fielmente a complexidade da infecção pelo HIV em humanos. Os modelos atuais não podem levar em consideração toda a diversidade genética do HIV ou a complexidade dos reservatórios virais em vários tecidos do corpo humano (AKKINA, 2016).

Isso abre discussão para dificuldade de manipulação genética, em células que se encontram fora da medula (MD), relatada por 9,88 % dos artigos, devido à dificuldade em se garantir eficácia e segurança da aplicação do sistema CRISPR-Cas9 em todas as células infectadas. Atualmente, os vetores virais são os mais capazes de transmitir o CRISPR-Cas9. No entanto, eles também apresentam riscos, como uma resposta imunológica ou inserção genômica indesejada. O desenvolvimento de métodos de entrega que sejam confiáveis e eficazes em larga escala ainda está sendo objeto de muito estudo (YIN *et al.*, 2017).

As primeiras pesquisas com CRISPR-Cas9, e HIV, tinham como alvo principal a edição genética do CCR5. Os objetivos dessas pesquisas era replicar os casos de cura do HIV alcançada após transplante de células que continham uma mutação neste gene, gerando o gene mutante **ΔCCR5**, impossibilitando o vírus de se aderir à célula (HENRICH, *et al.*, 2014). Contudo, cerca de 8,6% das pesquisas verificaram que mesmo assim isso não impossibilitou a infecção célula-célula (CC), em alguns casos foi observado um aumento na expressão de cepas virais que utilizavam outro co-receptor (CP), o CXCR4, para infectar o linfócito TCD4+, após diminuir a expressão do CCR5, ocasionando uma seleção natural de outras cepas virais mais resistentes.

Outra preocupação dos pesquisadores, evidenciada em 7,4% dos artigos, seriam as alterações genéticas e oncogênicas incertas (AGO). Para evitar mutações não desejadas, como o desenvolvimento de câncer, a precisão extrema do CRISPR-Cas9 deve ser garantida. Embora os avanços no CRISPR continuem aumentando sua precisão, garantir que apenas o DNA do HIV seja alterado sem afetar outros genes vitais ainda é um grande desafio técnico (SLAYMAKER *et al.*, 2016). Além da resposta genética, aventa-se a possibilidade de uma resposta imune ou citotóxica (RI), contra as células alteradas geneticamente, citada por 6,17% do total de artigos.

A técnica de edição de genes CRISPR-Cas9 pode causar alterações inesperadas nos抗ígenos celulares ou na expressão de proteínas, o que pode desencadear uma resposta autoimune. As células alteradas podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico como estranhas ou alteradas. Isso é particularmente preocupante no tratamento do HIV em situações em que o sistema imunológico já está comprometido ou hiperativo como resultado da infecção viral. A técnica CRISPR-Cas9 quebra o DNA para introduzir alterações genéticas. Se não for controlado corretamente, isso pode causar estresse e morte celular. Além disso, pode-se pensar na introdução do complexo CRISPR-Cas9 como uma invasão viral ou bacteriana das células, que pode causar apoptose ou inflamação (IHRY *et al.*, 2018). Devido à origem bacteriana do Cas9, esta pode ser identificada como um patógeno pelo sistema imune e desencadear uma resposta imune contra ela, desencadeando inflamação e outras reações imunológicas prejudiciais, além de diminuir a eficácia da edição genética (CHARLESWORTH *et al.*, 2019). A entrega eficaz e segura do sistema CRISPR-Cas9 continua sendo um desafio, visto que vetores virais, utilizados para introduzir o CRISPR-Cas9, podem causar mudanças no sistema imunológico, para combater este vetor, diminuindo assim a eficácia do tratamento (WANG *et al.*, 2017).

As pesquisas mais recentes, têm aventado a possibilidade de associar a TARV com a terapia genética, visando atingir resultados com maior efetividade (Dash *et al.*, 2023), aumentando a dependência de fatores externos à terapia genética (FE), citado por 6,17% dos artigos. A TARV reduz

a carga viral para níveis indetectáveis na corrente sanguínea, diminuindo a probabilidade de novas infecções célula-célula (Deeks et al., 2013), durante o tratamento com CRISPR-Cas9 ao suprimir a replicação viral, o que pode aumentar a eficácia da edição genética, e diminuir a chance de surgimento de uma nova cepa mutante, que levaria a um escape viral, tornando-se resistente ao CRISPR-Cas9 e à TARV. Outros achados foram o de menor efetividade dos métodos precursores do CRISPR-Cas9, TALENs e ZFNs, (ME), quando comparada a efetividade do CRISPR-Cas9, encontrada em 4,9% dos artigos (GUPTA; MUSUNURU, 2014). Justificando a menor citação destas técnicas bem como de suas limitações que foram superadas pelo CRISPR-Cas9, já evidenciadas nos tópicos acima. Outra condição também já explicada é a existência de múltiplos co-receptores do HIV (MR), CCR5 e CXCR4, citado em 2,47% dos artigos.

As limitações não foram abordadas em 7,4% do total de artigos, tão baixa porcentagem se explica pois ainda não foi alcançado o objetivo de eliminar completamente todos os reservatórios naturais latentes do vírus mesmo com o uso do CRISPR-Cas9 (WANG *et al.*, 2016). E é justamente isso que o CRISPR-Cas9 busca, para se diferenciar das conservadoras, logo este argumento é preponderante e usado como a principal justificativa nos desenvolvimentos dos artigos e sua ausência de outras limitações já citadas, deflagrariam uma situação em que estas pesquisas não teriam justificativa para serem realizadas. E esta ausência de limitações está presente em artigos teóricos, os quais procuram alternativas para o método tradicional, ou tem outros escopos de pesquisa.

Não foram encontrados artigos que citassem limitações sociais da aplicação do CRISPR-Cas9, evidenciando uma despreocupação dos pesquisadores com as vulnerabilidades dos indivíduos de pesquisa, bem como da aplicabilidade da técnica para a sociedade. Essa ausência de citações relacionadas às limitações sociais chama a atenção quando pensamos em problemas previamente enfrentados na década de 1990. Problemas como uso de placebos ou um grupo controle que não tenha acesso a nenhuma terapia (PETER; WOLF, 1997), ausência ou parcialidade no consentimento informado (RACITI *et al.*, 2021), problemas que envolvam sigilo ou confidencialidade dos indivíduos da pesquisa, além de falta de equidade nas pesquisas (BENATAR, 2003).

Dentre as limitações éticas, encontram-se citações acerca de alterações incertas nos indivíduos (AII), em 3,7% dos estudos, descritas pelos autores como potencialmente mais maléficas do que benéficas para o indivíduo, citações como prováveis alterações carcinogênicas, potencial de citotoxicidade e ativação de autoimunidade, já vistas nas limitações técnicas, porém foram analisadas separadamente das limitações técnicas pois os autores têm preocupações éticas e como uma análise sobre o indivíduo e não sobre a técnica em si, procurando estabelecer um equilíbrio entre a beneficência, com o mínimo de maleficência possível para emprego da técnica. Apresentam-se em

pequena quantidade justamente pois o tipo das pesquisas é mais experimental (70,4%) que teórico (29,6%), corroborado pelo pouco enfoque no objetivo ético (2,5%), com objetivos mais técnicos (97,5%).

Apenas dois artigos (2,5%) apresentaram um enfoque de múltiplos temas éticos (MFE) (HENDRIKS *et al.*, 2018; KALIDASAN; THEVA *et al.*, 2020), perpassando temas já citados como: Eugenia (JIANKUI *et al.*, 2018; RYDER *et al.*, 2018), avaliação de riscos e benefícios, son a ótica da bioética principalista, mesmo que não a citem diretamente, como não-maleficência e a beneficência, sempre abordando na totalidade os possíveis danos aos envolvidos na pesquisas como segurança dos indivíduos envolvidos; eficácia; qualidade de vida dos indivíduos envolvidos; existência de necessidade clínica ou alternativa; biodiversidade e ecossistemas; animal homo sapiens (isto é, relacionado aos efeitos nos seres humanos como espécie); vida e dignidade humana; confiança na regulação; justiça; custos; argumento da natureza; direitos e deveres dos pais; e autonomia (HENDRIKS *et al.*, 2018). Os demais artigos não relataram interesses éticos em seus estudos.

Como já evidenciado previamente os métodos TALEN e ZFN, são técnicas mais complexas, menos efetivas e mais caras quando comparadas ao CRISPR-Cas9 (GUPTA; MUSUNURU, 2014), esse detalhe foi abordado apenas por 1 artigo (1,23%) (XIAO *et al.*, 2019), dado esse que no geral não contribui para uma limitação da técnica CRISPR-Cas9 e sim para as outras técnicas utilizadas previamente, justificando assim a utilização do CRISPR-Cas9 em detrimento das outras, como já explicado previamente. Contudo um detalhe importante mencionado por um dos artigos (1,2%) seria o alto custo no sequenciamento genômico. O uso do CRISPR-Cas9 requer um sequenciamento genômico preciso para determinar quais locais do DNA precisam ser alterados. Considerando que o sequenciamento de alta profundidade é necessário para garantir precisão nas edições, isso tende a elevar o custo dos procedimentos uma vez que é uma técnica cara. Podendo tornar inviável financeiramente para tratamentos em larga escala ou em locais com poucos recursos (CHRISTENSEN *et al.*, 2015). Contudo, mesmo assim diversas limitações econômicas foram omitidas, seja por falta de interesse dos pesquisadores, ou para evitar contraindicações para realização das pesquisas, por isso outras considerações devem ser levadas em conta. Dependendo das variações genéticas do HIV, a terapia com CRISPR-Cas9 pode precisar ser personalizada para cada paciente. A criação de tratamentos personalizados envolve o desenvolvimento de guias RNA para o CRISPR e ciclos de sequenciamento repetidos, o que aumenta os custos de pesquisa e desenvolvimento. A realização do sequenciamento e da edição genética requer infraestrutura laboratorial sofisticada e tecnologia de última geração, além dos custos diretos associados ao sequenciamento. Os custos associados à instalação e manutenção dessa infraestrutura são significativos. Para garantir a segurança e eficácia

de novas terapias genéticas, como as baseadas em CRISPR-Cas9, são necessários extensos ensaios clínicos. Notoriamente, os ensaios clínicos são caros, e a necessidade de sequenciamento genômico detalhado para acompanhar os resultados aumenta os custos (ANLIKER *et al.*, 2022). A complexidade do sequenciamento genômico e os custos de implementação podem limitar a adoção do sequenciamento genômico em países de baixa e média renda, mesmo após o desenvolvimento e aprovação da terapia CRISPR-Cas9.

Dentre os estudos analisados encontra-se uma perspectiva de cura/ controle da doença através com o controle da carga viral (82,7%). Esta cura pode ser atingida de duas maneiras diferentes uma cura funcional, a qual não eliminaria completamente o vírus deixando somente um reservatório natural residual mas controlado, não permitindo a progressão da doença (KALIDASSAN; TEVA, 2020), similar ao o que já ocorre com o uso da TARV, porém não haveria a necessidade de se utilizar o medicamento continuamente para controlar a doença (LUNDGREN *et al.*, 2015); e uma cura esterilizante a qual eliminaria todos os resíduos virais das células infectadas de modo que o RNA viral encontrado seja igual ou menor que 1 cópia/ml (KALIDASSAN; TEVA, 2020). Encontramos uma alta prevalência neste método, uma vez que este seria o objetivo principal dessas pesquisas assim como a uma das justificativas para a não utilização da TARV se esse objetivo for atingido. Alguns artigos ainda citam a realização de transplantes alogênicos ou heterogêneos, após células da medula serem tratadas com o CRISPR-Cas9, em vitro e então reintroduzidas no indivíduo 8,64% , porém como já discutido anteriormente isso implicaria em uma técnica altamente invasiva para o indivíduo, não isenta de riscos, quando comparada ao tratamento convencional, de difícil aplicabilidade se considerarmos o transplante heterogêneo (HENRICH *et al.*, 2014).

Como perspectiva social os artigos abordam uma redução da morbimortalidade dos pacientes (7,4%) com o uso do método, contudo esta redução de morbimortalidade é algo que já se atinge com o uso da TARV (LUNDGREN *et al.*, 2015; SAMJI *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2019). Outra questão abordada seria a provável diminuição na incidência e infectividade viral 3,7%, porém novamente isso já é alcançado com uso de medicamentos através dos ARV (LUNDGREN *et al.*, 2015) de maneira segura com efeitos colaterais e adversos já conhecidos, se comparados aos da técnica CRISPR-Cas9, ainda desconhecidos (NOHAMA *et al.*, 2023). Não foram obtidas abordagens referentes a benefícios econômicos ou qualquer benefício ético nas citações, reforçando a ideia na despreocupação dos pesquisadores com algumas áreas, priorizando mais a técnica e resultados, como já referido previamente.

3.3 PERSPECTIVA BIOÉTICA

A análise bioética sobre a perspectiva de uma cura para a AIDS se apoia em três linhas teóricas: a Bioética de Proteção, a Ética da Responsabilidade e a Bioética de Intervenção. A bioética principalista, fundamentada nos princípios de autonomia, beneficência, não maleficência e justiça (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002), orienta a avaliação das novas pesquisas. Atualmente, a AIDS é uma doença controlável, e indivíduos em tratamento conservador com antirretrovirais (ARV) tendem a ter uma vida semelhante à de pessoas não infectadas (SAMJI *et al.*, 2013), com riscos reduzidos em comparação ao passado (CARVALHO *et al.*, 2019). Embora alguns autores considerem como malefícios os efeitos colaterais da TARV, como náuseas e toxicidades (Estados Unidos, 2019), que podem levar à baixa adesão (12,3%) e resistência viral (2,47%) (CARVALHO *et al.*, 2019), a nova técnica, que busca a eliminação dos reservatórios virais (56,6%) ou o controle da doença sem TARV (45,7%), precisa demonstrar que seus benefícios superam os malefícios, protegendo a dignidade humana (SCHRAMM, 2021). A substituição da terapia convencional, cujos riscos são conhecidos e controláveis (ESTADOS UNIDOS, 2019), por uma técnica inovadora com riscos e complicações desconhecidos, como potencial carcinogênese (7,4%), respostas imunes (6,2%) e falha na eliminação do vírus (63%), seria contraindicada pela ética da bioética de proteção, pois poderia aumentar as vulnerabilidades dos enfermos.

A Ética da Responsabilidade, proposta por Hans Jonas (JONAS, 2006), é crucial, pois técnicas como o CRISPR podem ter um alcance intergeracional (NOHAMA *et al.*, 2023), demandando um consentimento informado completo sobre todos os riscos, ao contrário do que foi observado em estudos prévios para o desenvolvimento da TARV (ACTG, 1994; RACITI *et al.*, 2021). A justiça e a equidade também são um ponto central, pois o alto custo da nova terapia, superior ao dos medicamentos conhecidos (CHRISTENSEN *et al.*, 2015), poderia restringir o acesso e aprofundar as desigualdades já vistas no início da epidemia, quando as pesquisas eram concentradas em países desenvolvidos e os tratamentos eram inacessíveis para a maioria (EPSTEIN *et al.*, 1996).

Por fim, a Bioética de Intervenção de Garrafa (2005), com seus princípios de prudência, proteção, precaução e prevenção, aplicáveis a diversas áreas (FISCHER *et al.*, 2022), orienta a ação. É necessário evitar a repetição de violações éticas passadas, como comprometimento da confidencialidade (KLITZMAN; BYER, 2003), custos elevados ('t HOEN *et al.*, 2009), conflitos de interesse (BAKER, 2008) e o uso de animais em pesquisas (BAROUCH *et al.*, 2012), garantindo a fiscalização por comitês de ética. A precaução é vital diante das incertezas sobre os efeitos do CRISPR-Cas9 (HENDRIKS *et al.*, 2018), e a prevenção busca mitigar riscos como o surgimento de cepas resistentes (DARCIS *et al.*, 2019), possivelmente associando a nova técnica à TARV (DASH,

2020). Complementando, o princípio da Perseverança, proposto por Rosaneli et.al (2021), impulsiona a busca contínua por uma cura eficaz e inclusiva, de forma responsável e dedicada à saúde global.

4 CONCLUSÃO

A era contemporânea, marcada por avanços tecnológicos, impulsionou o desenvolvimento de novos tratamentos na área da saúde, mas também inaugurou complexos dilemas bioéticos. Tecnologias como o CRISPR-Cas9, que permitem a edição do genoma humano de forma mais simples e acessível, são um exemplo disso. Atualmente, o foco de muitos pesquisadores se volta para a aplicação desse método na busca pela cura da infecção pelo HIV, uma condição historicamente estigmatizada e ainda sem uma solução definitiva. A análise histórica do desenvolvimento da Terapia Antirretroviral (TARV) revela diversas violações éticas, como a falta de equidade na representação de grupos minoritários, problemas com o consentimento informado, conflitos de interesse da indústria farmacêutica e o uso questionável de placebos. Compreender esses precedentes é fundamental para nortear a pesquisa de novas terapias, evitando a repetição de práticas antiéticas. No entanto, a preocupação com a conduta ética nas pesquisas atuais permanece. Um exemplo notório foi o experimento conduzido pelo cientista chinês He Jiankui, que utilizou o CRISPR-Cas9 para editar o gene CCR5 em embriões humanos, sob o pretexto de torná-los imunes ao HIV. Essa atitude substituiu uma terapia de prevenção segura e eficaz por um método de riscos desconhecidos, expondo as crianças e suas famílias a perigos desnecessários. Além disso, a ciência já indicava que a alteração do gene CCR5 não garante imunidade, mas no máximo resistência, podendo inclusive selecionar cepas virais mais agressivas. A motivação do pesquisador parece ter sido o reconhecimento profissional, e não a proteção dos indivíduos, o que demonstra um desrespeito à dignidade humana e aos princípios éticos da pesquisa.

A análise de estudos recentes sobre o tema evidencia que muitos pesquisadores ignoram questões éticas cruciais, como a equidade no acesso a um futuro tratamento. Uma cura para o HIV, baseada em tecnologias de alto custo e medicina personalizada, poderia ficar restrita a uma pequena parcela da população com alto poder aquisitivo, aprofundando as desigualdades sociais. Se, por um lado, a descoberta de uma cura traria esperança e melhoraria a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHA), por outro, poderia gerar lucros exorbitantes para a indústria e perpetuar a marginalização de quem não pode pagar pelo tratamento. Apesar dos desafios, a condução de pesquisas balizadas por valores e princípios bioéticos torna possível alcançar um futuro em que a cura seja acessível a todos. Para isso, é imprescindível um diálogo contínuo entre a comunidade científica e a bioética, visando o estabelecimento de novos padrões éticos e normativos que respeitem a dignidade humana e o valor da pesquisa científica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Programa de Pós-graduação em Bioética PUCPR, ao Dr. Durval Alex Gomes e Costa do IAMSPE; a Fundação Araucária FA/SETI PR e especialmente ao Dr. José Eduardo de Siqueira.

REFERÊNCIAS

- AGBOSU, Esinam *et al.* Targeted nanocarrier delivery of RNA therapeutics to control HIV Infection. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1352, 2022.
- AHLENSTIEL, Chantelle L. *et al.* Block and lock HIV cure strategies to control the latent reservoir. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 424, 2020.
- AKKINA, Ramesh. New generation humanized mice for virus research: comparative aspects and future prospects. **Virology**, v. 479-480, p. 46-53, 2016.
- ALBANESE, Manuel *et al.* Rapid, efficient and activation-neutral gene editing of polyclonal primary human resting CD4+ T cells allows complex functional analyses. **Nature Methods**, v. 19, n. 1, p. 81-89, 2022.
- ALLEN, Alexander *et al.* Gene editing of HIV-1 co-receptors to prevent and/or cure virus infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2940, 2018.
- ANANWORANICH, Jintanat; ROBB, Merlin L. The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news? **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, 2014.
- ANLIKER, Brigitte *et al.* Regulatory considerations for clinical trial applications with CRISPR-Based medicinal products. **The CRISPR Journal**, v. 5, n. 3, p. 364-376, 2022.
- ARTESI, Maria *et al.* PCIP-seq: simultaneous sequencing of integrated viral genomes and their insertion sites with long reads. **Genome Biology**, v. 22, n. 1, p. 97, 2021.
- ATKINS, Andrew J. *et al.* HIV-1 cure strategies: why CRISPR? **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 21, n. 6, p. 781-793, 2021.
- BAKER, Brook K. The TRIPS Agreement, Access to HIV/AIDS Pharmaceuticals, and the Roles of the World Trade Organization, UNAIDS and WHO. **Aids and Intellectual Property Law**, 2008.
- BARDIN, Laurence. **Análise de Conteúdo**. Lisboa: Edições 70, 1977.
- BAROUCH, Dan H. *et al.* Vaccine protection against acquisition of neutralization-resistant SIV challenges in rhesus monkeys. **Nature**, v. 482, p. 89-93, 2012.
- BBC NEWS. **China condena a três anos de cárcel ao polêmico cientista que realizou a primeira modificação genética de bebês**. 2019. Disponível em: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-50948086>.
- BEAUCHAMP, Tom L.; CHILDRESS, James F. **Princípios de ética biomédica**. São Paulo: Loyola, 2002.
- BENATAR, Solomon R. Global health ethics: the rationale for mutual caring. **International Affairs**, v. 79, n. 1, p. 107-138, 2003.

BUSMAN-SAHAY, Kathleen *et al.* Eliminating HIV reservoirs for a cure: the issue is in the tissue. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 16, n. 4, p. 200-208, 2021.

CARVALHO, Patricia *et al.* Fatores associados à adesão à Terapia Antirretroviral em adultos: revisão integrativa de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 7, p. 2543-2555, 2019.

CHAO, Ti-Chun *et al.* The long noncoding RNA HEAL regulates HIV-1 replication through epigenetic regulation of the HIV-1 promoter. **MBio**, v. 10, n. 5, e02016-19, 2019.

CHARLESWORTH, Carsten T. *et al.* Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. **Nature Medicine**, v. 25, n. 2, p. 249-254, 2019.

CHNEEGANS, Sophie; LEWIS, Jeffrey; STRAZA, Tiffany (Eds.). **Relatório de Ciências da UNESCO: A corrida contra o tempo por um desenvolvimento mais inteligente - Resumo executivo**. Paris: UNESCO Publishing, 2021.

CHOMONT, Nicolas. Silence, escape and survival drive the persistence of HIV. **Nature**, v. 614, n. 7947, p. 236-237, 2023.

CHRISTENSEN, Kurt D. *et al.* Assessing the Costs and Cost-Effectiveness of Genomic Sequencing. **Journal of Personalized Medicine**, v. 5, n. 4, p. 470-486, 2015.

CHUN, Tae-Wook *et al.* Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. **Nature**, v. 387, n. 6629, p. 183-188, 1997.

CHUNG, Cheng H. *et al.* Safe CRISPR-Cas9 inhibition of HIV-1 with high specificity and broad-spectrum activity by targeting LTR NF-κB binding sites. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 21, p. 965-982, 2020.

CHUPRADIT, Koollawat *et al.* Validation of promoters and codon optimization on CRISPR/Cas9-Engineered jurkat cells stably expressing αRep4E3 for interfering with HIV-1 replication. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 15049, 2022.

COHEN, Myron S. *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 365, p. 493-505, 2011.

CONG, Le *et al.* Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems. **Science**, v. 339, p. 819-823, 2013.

COSTA, Rafael B.; LIMA, Eduardo F. Ética e segurança na edição genética: Implicações da tecnologia CRISPR-Cas9. **Revista de Bioética e Direito**, n. 46, p. 77-98, 2024.

DA COSTA, Lendel C. *et al.* Repression of HIV-1 reactivation mediated by CRISPR/dCas9-KRAB in lymphoid and myeloid cell models. **Retrovirology**, v. 19, n. 1, p. 12, 2022.

DAI, Weiwei *et al.* Genome-wide CRISPR screens identify combinations of candidate latency reversing agents for targeting the latent HIV-1 reservoir. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 667, eabh3351, 2022.

DAMPIER, Will *et al.* HIV Excision utilizing CRISPR/Cas9 technology: Attacking the proviral quasispecies in reservoirs to achieve a cure. **MOJ Immunology**, v. 1, n. 4, p. 00022, 2014.

DARCI, Gilles. *et al.* The Impact of HIV-1 Genetic Diversity on CRISPR-Cas9 Antiviral Activity and Viral Escape. **Viruses**, v. 11, n. 3, p. 255, 2019.

DASH, Prasanta K. *et al.* CRISPR editing of CCR5 and HIV-1 facilitates viral elimination in antiretroviral drug-suppressed virus-infected humanized mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 19, e2217887120, 2023.

DASH, Prasanta K. *et al.* Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. **Nature Communications**, v. 10, 2753, 2019.

DOUDNA, Jennifer A.; CHARPENTIER, Emmanuelle. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, n. 6213, 2014.

DRACHLER, Maria de Lourdes *et al.* The Scale of Self-Efficacy Expectations of Adherence to Antiretroviral Treatment: A Tool for Identifying Risk for Non-Adherence to Treatment for HIV. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, e0147443, 2016.

DRAKE, Mary J.; BATES, Paul. Application of gene-editing technologies to HIV-1. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 10, n. 2, p. 123-127, 2015.

DUBÉ, Karine *et al.* Ethical and practical considerations for cell and gene therapy toward an HIV cure: findings from a qualitative in-depth interview study in the United States. **BMC Medical Ethics**, v. 23, n. 39, 2022.

EPSTEIN, Steven. **Impure Science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge**. Berkeley: University of California Press, 1996.

FALCINELLI, Shane D. *et al.* Combined noncanonical NF- κ B agonism and targeted BET bromodomain inhibition reverse HIV latency ex vivo. **Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 8, e157281, 2022.

FAN, Mingming; BERKHOUT, Ben; HERRERA-CARRILLO, Elena. A combinatorial CRISPR-Cas12a attack on HIV DNA. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v. 25, p. 43-51, 2022.

FISCHER, Marta Luciane; ROSANELI, Caroline Filla; LUMMERTZ, Thierry Betazzi; SGANZERLA, Anor. Brumadinho: o que eu tenho a ver com isso?: A bioética ambiental como instrumento de cidadania. **InterEspaço: Revista de Geografia e Interdisciplinaridade**, p. e202221, 2022.

FLEXNER, Charles *et al.* HIV drug development: the next 25 years. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, p. 705-726, 2007.

GARRAFA, Volnei. Da bioética de princípios a uma bioética intervativa. **Revista Bioética**, v. 13, n. 1, p. 125-134, 2005.

GUPTA, Praveen K.; SAXENA, Anjali. HIV/AIDS: Current Updates on the Disease, Treatment and Prevention. **Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences**, v. 91, n. 3, p. 495-510, 2021.

GUPTA, Rajat M.; MUSUNURU, Kiran. Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 10, p. 4154-4161, 2014.

HENDERSON, Lisa J. *et al.* Advances toward Curing HIV-1 Infection in Tissue Reservoirs. **Journal of Virology**, v. 94, n. 3, e00375-19, 2020.

HENDRIKS, Saskia *et al.* Reasons for being in favour of or against genome modification: a survey of the Dutch general public. **Human Reproduction Open**, v. 3, n. 1, p. 1-12, 2018.

HENRICH, Timothy J. *et al.* Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, p. 319-327, 2014.

HERRERA-CARRILLO, Elena; GAO, Zhengyang; BERKHOUT, Ben. CRISPR therapy towards an HIV cure. **Briefings in Functional Genomics**, v. 19, n. 3, p. 201-208, 2020.

HERSKOVITZ, Jonathan *et al.* CRISPR-Cas9 Mediated Exonic Disruption for HIV-1 Elimination. **EBioMedicine**, v. 73, 103678, 2021.

HOEN, Ellen 't; BERGER, Jonathan; CALMY, Alexandra; MOON, Suerie. Driving a decade of change: HIV/AIDS, patents and access to medicines for all. **Journal of the International AIDS Society**, v. 14, n. 1, p. 15, 2011.

HORVATH, Philippe; BARRANGOU, Rodolphe. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. **Science**, v. 327, n. 5962, p. 167-170, 2010.

HOU, Panpan editing of CXCR4 by CRISPR/cas9 confers cells resistant to HIV-1 infection. **Scientific Reports**, v. 5, 15577, 2015.

HUANG, Zaohua; NAIR, Madahavan. A CRISPR/Cas9 guidance RNA screen platform for HIV provirus disruption and HIV/AIDS gene therapy in astrocytes. **Scientific Reports**, v. 7, 5955, 2017.

HULTQUIST, Judd F. *et al.* A Cas9 ribonucleoprotein platform for functional genetic studies of HIV-host interactions in primary human T cells. **Cell Reports**, v. 17, n. 5, p. 1438-1452, 2016.

HUSSEIN, Mouraya *et al.* A CRISPR-Cas Cure for HIV/AIDS. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1563, 2023.

HUTTER, Gero *et al.* Long-term control of HIV by CCR5 Δ32/Δ32 stem-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 7, p. 692-698, 2009.

IHRY, Robert J. *et al.* p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. **Nature Medicine**, v. 24, n. 7, p. 939-946, 2018.

IMRAN, Muhammad *et al.* Modern biotechnology-based therapeutic approaches against HIV infection. **Biomedical Reports**, v. 7, n. 6, p. 504-507, 2017.

INNOVATIVE GENOMICS INSTITUTE. **Paying for CRISPR Cures: The Economics of Genetic Therapies.** 18 maio 2022. Disponível em: <https://innovativegenomics.org/news/paying-for-crispr-cures/>.

JANSSENS, Julie *et al.* CRISPR/Cas9-Induced Mutagenesis Corroborates the Role of Transportin-SR2 in HIV-1 Nuclear Import. **Microbiology Spectrum**, v. 9, n. 2, e01336-21, 2021.

JEROME, Keith R. Disruption or excision of provirus as an approach to HIV cure. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 30, n. 12, p. 551-555, 2016.

JIANKUI, He *et al.* Draft ethical principles for therapeutic assisted reproductive technologies. **The CRISPR Journal**, v. 1, n. 6, p. 4-6, 2018.

JINEK, Martin *et al.* A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-821, 2013.

JONAS, Hans. **O princípio responsabilidade:** ensaio de uma ética para a tecnologia civilizacional. Tradução de Marijane Lisboa e Luiz Barros Montez. Rio de Janeiro: Contraponto; Ed. PUC-Rio, 2006.

JOUNG, J. Keith; SANDER, Jeffry D. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 1, p. 49-55, 2013.

KALIDASAN, Vinod; THEVA, Das Kumita. Lessons learned from failures and success stories of HIV breakthroughs: are we getting closer to an HIV Cure? **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 46, 2020.

KANDULA, Usha R.; WAKE, Andrew D. Promising Stem Cell therapy in the Management of HIV and AIDS: A Narrative Review. **Biologics**, v. 16, p. 89-105, 2022.

KHALILI, Kamel *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripromuclear zygotes. **Protein & Cell**, v. 6, n. 5, p. 363-372, 2015a.

KHALILI, Kamel *et al.* Genome editing strategies: potential tools for eradicating HIV-1/AIDS. **Journal of Neurovirology**, v. 21, n. 3, p. 310-321, 2015b.

KHALILI, Kamel; WHITE, Martyn K.; JACOBSON, Jeffrey M. Novel AIDS therapies based on gene editing. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 13, p. 2439-2450, 2017.

KLATZMANN, David *et al.* T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. **Nature**, v. 312, p. 767-768, 1984.

KLITZMAN, Robert; BAYER, Ronald. **Mortal Secrets: Truth and Lies in the Age of AIDS**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2003.

KORDELAS, Lambros; VERHEYEN, Jens; ESSER, Stefan. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 371, p. 880-882, 2014.

LEBBINK, Robert Jan *et al.* Combinational CRISPR/Cas9 gene-editing approach can halt HIV replication and prevent viral escape. **Scientific Reports**, v. 7, 41968, 2017.

LIMA, Karina L.; MORAES, Luís M. Transparência e responsabilidade no desenvolvimento de medicamentos: o caso do HIV. **Políticas Públicas em Saúde**, v. 14, n. 4, p. 610-629, 2023.

LIU, Zhepeng *et al.* Genome editing of the HIV co-receptors CCR5 and CXCR4 by CRISPR-Cas9 protects CD4+ T cells from HIV-1 infection. **Cell & Bioscience**, v. 7, p. 47, 2017.

LUNDGREN, Jens D. *et al.* Insight start Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 795-807, 2015.

MAGRO, Gloria; CALISTRI, Arianna; PAROLIN, Cristina. Targeting and Understanding HIV Latency: The CRISPR System against the Provirus. **Pathogens**, v. 10, n. 10, p. 1257, 2021.

MAINA, Eric K. *et al.* A review of current strategies towards the elimination of latent HIV-1 and subsequent HIV-1 cure. **Current HIV Research**, v. 19, n. 1, p. 14-26, 2021.

MARTINS, Carlos D.; FERREIRA, Daniel E. Comparação da eficiência no desenvolvimento de fármacos entre empresas de biotecnologia e instituições públicas. **Journal of Health Economics**, v. 22, n. 4, p. 567-586, 2022.

MEHMETOGLU-GURBUZ, Tugba *et al.* Combination gene therapy for HIV using a conditional suicidal gene with CCR5 knockout. **Virology Journal**, v. 18, n. 1, p. 31, 2021.

METZL, Jamie F. **Hackeando Darwin**: engenharia genética e o futuro da humanidade . Tradução de Renato Cardozo. São Paulo: Faro Editorial, 2020.

MEYER-RATH, Gesine; OVER, Mead. HIV treatment as prevention: modelling the cost of antiretroviral treatment--state of the art and future directions. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 7, e1001247, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Conselho Nacional de Saúde**. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília, 13 jun. 2013.

MORANGUINHO, Inês; VALENTE, Susana T. Block-And-Lock: New horizons for a cure for HIV-1. **Viruses** , v. 12, n. 12, p. 1443, 2020.

MUSUNURU, Kiran. **The CRISPR Generation**: The Story of the World's First Gene-Edited Babies . New Jersey: BookBaby, 2019.

NERYS-JUNIOR, Arildo *et al.* Comparison of the editing patterns and editing efficiencies of TALEN and CRISPR-Cas9 when targeting the human CCR5 gene. **Genetics and Molecular Biology**, v. 41, n. 1, p. 167-179, 2018.

NGUYEN, Kien *et al.* Multiple histone lysine methyltransferases are required for the establishment and maintenance of HIV-1 Latency. **MBio**, v. 8, n. 1, e00133-17, 2017.

NOHAMA, Norton *et al.* **CRISPR e edição genômica:** técnica, bioética e controvérsias . Ponta Grossa: Atena, 2023.

OPHINNI, Youdiil *et al.* Multiplexed tat-Targeting CRISPR-Cas9 Protects T Cells from Acute HIV-1 Infection with Inhibition of Viral Escape. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1223, 2020.

ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO ECONÔMICA E DESENVOLVIMENTO (OCDE).

Key biotechnology indicators. Paris, 2012. Disponível em:

<https://www.oecd.org/sti/inno/keybiotechnologyindicators.htm>.

PACKARD, Timothy A. *et al.* CCL2: a Chemokine Potentially Promoting Early Seeding of the Latent HIV Reservoir. **MBio** , v. 13, n. 5, e01891-22, 2022.

PATEL, Seema *et al.* T-cell therapies for HIV: Preclinical successes and current clinical strategies. **Cytotherapy**, v. 18, n. 8, p. 931-942, 2016.

PEDERSEN, Savannah F. *et al.* Inhibition of a chromatin and transcription modulator, SLTM, Increases HIV-1 Reactivation Identified by a CRISPR Inhibition Screen. **Journal of Virology**, v. 96, n. 13, e00577-22, 2022.

PERNET, Olivier; YADAV, Santosh S. Stem cell-based therapies for HIV/AIDS. **Advanced Drug Delivery Reviews** , v. 103, p. 187-201, 2016.

PETER, Lurie; WOLFE, Sidney M. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. **New England Journal of Medicine** , v. 337, n. 12, p. 853-856, 1997.

PETERSON, Tiffany A.; MACLEAN, Andrew G. Current and future therapeutic strategies for lentiviral eradication from macrophage reservoirs. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 14, n. 1, p. 68-93, 2019.

PHAM, Hanh T.; MESPLÈDE, Thibault. The latest evidence for possible HIV-1 curative strategies. **Drugs in Context**, v. 7, 212522, 2018.

PLUTA, Aneta; JAWORSKI, Juan; CORTÉS-RUBIO, Cesar. Balance between Retroviral Latency and Transcription: Based on HIV Model. **Pathogens**, v. 10, n. 1, p. 16, 2020.

POTTER, Van R. **Bioethics: Bridge to the Future.** Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1971.

QU, Di *et al.* The variances of Sp1 and NF-κB elements correlate with the greater capacity of Chinese HIV-1 B'-LTR for driving gene expression. **Scientific Reports**, v. 6, 34532, 2016.

RACITI, Catherine G. *et al.* Ethical considerations for research involving pregnant women living with HIV and their young children: a systematic review of the empiric literature and discussion. **BMC Medical Ethics**, v. 22, n. 1, p. 38, 2021.

RATHORE, Anurag *et al.* CRISPR-based gene knockout screens reveal deubiquitinases involved in HIV-1 latency in two Jurkat cell models. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 5350, 2020.

REUST, Carin. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. **American Family Physician**, v. 83, n. 12, p. 1443-1451, 2011.

ROSANELI, Caroline F. *et al.* O legado ético no enfrentamento da pandemia COVID-19: a sinergia entre a perspectiva global e a identidade regional. **HOLOS**, v. 4, p. 1-19, 2021.

ROYCHOUDHURY, Pavitra *et al.* Viral diversity is an obligate consideration in CRISPR/Cas9 designs for targeting the HIV reservoir. **BMC Biology**, v. 16, n. 1, p. 75, 2018.

RUTISHAUSER, Rachell. *et al.* TCF-1 regulates HIV-specific CD8+ T cell expansion capacity. **JCI Insight**, v. 6, n. 3, e136648, 2021.

RYDER, Sean P. CRISPRbabies: notes on a scandal. **The CRISPR Journal**, v. 1, n. 1, p. 355-357, 2018.

SAAYMAN, Sheena M. *et al.* Potent and targeted activation of latent HIV-1 using the CRISPR/dCas9 activator complex. **Molecular Therapy**, v. 24, n. 3, p. 488-489, 2016.

SCHELLER, Stefan H. *et al.* Biallelic, selectable, knock-in targeting of CCR5 via CRISPR-Cas9 mediated homology directed repair inhibits HIV-1 Replication. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 821190, 2022.

SAMJI, Hasina *et al.* Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, e81355, 2013.

SANTOS, Gustavo H.; ALMEIDA, Helena I. Conflitos de interesse em pesquisas financiadas por empresas de biotecnologia: desafios éticos e soluções. **Ética em Pesquisa**, v. 10, n. 3, p. 300-318, 2023.

SCHRAMM, Fermin Roland. Bioética da proteção: ferramenta válida para enfrentar problemas morais na era da globalização. **Revista Bioética**, v. 16, n. 1, p. 11-23, 2008.

SILVA, Ana M.; ROCHA, Beatriz L. Impacto do financiamento privado na inovação biotecnológica: um estudo de caso da pesquisa sobre o HIV. **Revista Brasileira de Inovação em Saúde**, v. 15, n. 2, p. 234-250, 2023.

SLAYMAKER, Ian M. *et al.* Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. **Science**, v. 351, n. 6268, p. 84-88, 2016.

SMITH, Lisa *et al.* Silencing integrated SIV proviral DNA with TAR-specific CRISPR tools. **Journal of Medical Primatology**, v. 49, n. 5, p. 269-279, 2020.

SMITH, Lisa M. *et al.* Multiplexed simian immunodeficiency virus-specific paired RNA-Guided Cas9 nickases inactivate proviral DNA. **Journal of Virology**, v. 95, n. 23, e00882-21, 2021.

SOROKINA, Anlyona *et al.* Detection of CCR5 Δ 32 mutant alleles in heterogeneous cell mixtures using droplet digital PCR. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 805931, 2022.

SULLIVAN, Neil. *et al.* Designing safer CRISPR/Cas9 therapeutics for HIV: Defining factors that regulate and technologies used to detect off-target editing. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1872, 2020.

SULLIVAN, Neil T. *et al.* Novel gRNA design pipeline to develop broad-spectrum CRISPR/Cas9 gRNAs for safe targeting of the HIV-1 quasispecies in patients. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 17088, 2019.

'T HOEN, Ellen F. **The global politics of pharmaceutical monopoly power:** Drug patents, access, innovation and the application of the WTO Doha Declaration on TRIPS and Public Health Netherlands: AMB Publishers, 2009.

URNOV, Fyodor D. *et al.* Genome editing with engineered zinc finger nucleases. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 9, p. 636-646, 2010.

WANG, Gang *et al.* A Combinatorial CRISPR-Cas9 Attack on HIV-1 DNA Extinguishes All Infectious Provirus in Infected T Cell Cultures. **Cell Reports**, v. 17, n. 11, p. 2819-2826, 2016.

WEATHERLEY, Daniel A. V.; BOSWELL, Mark T.; ROWLAND-JONES, Sarah L. Targeting TRIM5 α in HIV cure strategies for the CRISPR-Cas9 Era. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1616, 2017.

WOLLEBO, Hassen S. *et al.* CRISPR/Cas9 system as an agent for eliminating polyomavirus JC infection. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, e01360-46, 2015.

XIAO, Qiaoqiao; GUO, Deyin; CHEN, Shuliang. Application of CRISPR/Cas9-Based gene editing in HIV-1/AIDS therapy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 69, 2019.

XU, Lei *et al.* CRISPR/Cas9-Mediated CCR5 ablation in human hematopoietic stem/progenitor cells confers HIV-1 resistance in vivo. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 8, p. 1782-1789, 2017.

YANG, Xiaofan *et al.* MAT2A-Mediated S-Adenosylmethionine level in CD4+ T cells regulates HIV-1 latent infection. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 745784, 2021.

YANG, Xinyi *et al.* PEBP1 suppresses HIV transcription and induces latency by inactivating MAPK/NF- κ B signaling. **EMBO Reports**, v. 21, n. 11, e49305, 2020.

YE, Lin *et al.* Seamless modification of wild-type induced pluripotent stem cells to the natural CCR5 Δ 32 mutation confers resistance to HIV infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 26, p. 9591-9596, 2014.

YEH, Yang-Hui J. *et al.* The Clonal Expansion Dynamics of the HIV-1 Reservoir: Mechanisms of Integration Site-Dependent Proliferation and HIV-1 Persistence. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1858, 2021.

YIN, Chaoran *et al.* Functional screening of guide RNAs targeting the regulatory and structural HIV-1 viral genome for a cure of AIDS. **AIDS**, v. 30, n. 8, p. 1163-1174, 2016.

YIN, Chaoran *et al.* In vivo excision of HIV-1 provirus by saCas9 and multiplex single-guide RNAs in animal models. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 5, p. 1168-1186, 2017.

YODER, Karen E. A CRISPR/Cas9 library to map the HIV-1 provirus genetic fitness. **Acta Virologica**, v. 63, n. 2, p. 129-138, 2019.

YU, Songlin *et al.* Experimental treatment of SIV-infected macaques via autograft of CCR5-disrupted hematopoietic stem and progenitor cells. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v. 17, p. 520-531, 2020.

ZHANG, Quiong *et al.* Genome-wide CRISPR/Cas9 transcriptional activation screen identifies a histone acetyltransferase inhibitor complex as a regulator of HIV-1 integration. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. 12, p. 6687-6701, 2022.

ZHANG, Yonggang *et al.* CRISPR/gRNA-directed synergistic activation mediator (SAM) induces specific, persistent and robust reactivation of the HIV-1 latent reservoirs. **Scientific Report**, v. 5, p. 16277, 2015.

ZHU, Weijun *et al.* The CRISPR/Cas9 system inactivates latent HIV-1 proviral DNA. **Retrovirology**, v. 12, n. 1, p. 22, 2015.