Universidade Federal Do Triângulo Mineiro
Programa de Pós Graduação Em Ciências Da Saúde

Angela Luiza Nunes Diniz

Impacto da infecção pelo citomegalovírus na resposta imunológica e inflamatória de pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral.

Uberaba
2026
Angela Luiza Nunes Diniz

Impacto da infecção pelo citomegalovírus na resposta imunológica e inflamatória de pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral.

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde- PPGCS da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), área de concentração Imunologia, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Virmondes Rodrigues Junior

Uberaba

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Diniz, Angela Luiza Nunes
D61i Impacto da infecção pelo citomegalovírus na resposta imunológica e inflamatória de pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral / Angela Luiza Nunes Diniz. -- 2026.
79 p. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2026
Orientador: Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Junior

1. HIV. 2. Infecções por citomegalovirus. 3. Coinfecção. 4. Terapia antirretroviral de alta atividade. 4. Imunidade. I. Rodrigues Junior, Virmondes. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III.Título.

616.98:578.828HIV

Sônia Maria Rezende Paolinelli - Bibliotecária CRB-6/1191

ANGELA LUIZA NUNES DINIZ

IMPACTO DA INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA E INFLAMATÓRIA DE PESSOAS VIVENDO COM HIV EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Ciências da Saúde” (Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Diagnósticos E Terapêuticos Das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 26 de março de 2026

Banca Examinadora:

Dr. Virmondes Rodrigues Junior – Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Hugo Felix Perini
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Ronaldo Bragança Martins Júnior
Universidade de São Paulo

Documento assinado eletronicamente por **VIRMONDES RODRIGUES JUNIOR**, **Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2026, às 17:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **HUGO FELIX PERINI**, **Professor do Magistério Superior**, em 27/03/2026, às 13:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **Ronaldo Bragança Martins Júnior**, **Usuário Externo**, em 01/04/2026, às 17:07,

conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1742056** e o código CRC **B05D3032**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me deu sabedoria, força e abriu os caminhos para que eu conseguisse vencer mais essa etapa da minha vida. Foi um caminho de muito aprendizado, desafios, inseguranças e crescimento. Hoje, olho para trás e vejo o quanto evoluí como pessoa e como profissional.

À minha família, Mãe, pai e meu irmão, vocês foram essenciais nessa caminhada. Sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu mesma duvidei. A distância nesses últimos anos foi um obstáculo difícil, mas também me fez entender ainda mais o valor da família e o quanto somos fortes juntos, mesmo longe. Essa vitória também é de vocês.

Ao meu namorado, Victor Lucas, que esteve ao meu lado todos os dias. Obrigada por me motivar quando eu estava cansada, por me acalmar nos momentos de ansiedade e estresse, e por me lembrar da minha capacidade quando eu já não acreditava tanto assim. Você foi meu apoio nos dias difíceis e meu incentivo constante para continuar.

À minha amiga Gabriela, minha companheira de jornada. Foi uma amizade enviada por Deus. Dividimos um lar, sonhos, medos, risadas e tantas conversas. Construímos uma amizade cheia de cumplicidade e carinho. Você sempre fará parte da minha vida, torço muito por você.

À minha amiga Marcella, que esteve ao meu lado em todos os momentos. Obrigada por me ajudar a suportar os dias difíceis e por ter sido minha família quando eu mais precisei. À minha amiga Ana Laura, que caminha comigo desde a faculdade. Foram muitas risadas, momentos felizes e histórias que vou guardar para sempre no coração. Nossa amizade é um presente.

Ao pessoal do laboratório, que foi minha segunda casa. Aos amigos que construí, Stefani, Sabrina, Paulinha, Munira, Carol, Rafaela, Andrei, Chambertam, Victor Atim e Felipe Zen, levo comigo cada risada, cada conversa na copinha, cada momento compartilhado. Vocês tornaram essa jornada mais leve e inesquecível.

À professora Ana Carolina Morais, por todo apoio acadêmico, pelos conselhos, pela disponibilidade e pelo exemplo profissional que tanto admiro. Além da orientação, construí uma amizade que levo com muito carinho.

Ao meu orientador, Dr. Virmondes Rodrigues Junior, por todos os ensinamentos, pela paciência em ensinar cada técnica no laboratório, pelas conversas sempre enriquecedoras e pela orientação ao longo de todo esse processo. Sua contribuição foi fundamental para a construção deste trabalho.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro, que foi mais do que uma instituição, foi casa, foi aprendizado e foi crescimento. Agradeço pela estrutura oferecida e pelas oportunidades que me permitiram evoluir como profissional e como pessoa.

À FAPEMIG, pelo apoio financeiro e pela confiança depositada nesta pesquisa.

E, por fim, agradeço a todos os professores, colegas e colaboradores que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui. Cada palavra de incentivo, cada ajuda e cada gesto fizeram parte dessa conquista.

RESUMO

A coinfecção entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e citomegalovírus (CMV) representa um fator relevante na ativação imune crônica e na progressão da imunossupressão, mesmo entre indivíduos em terapia antirretroviral (TARV). Considerando a alta prevalência global do CMV e seu papel na modulação da inflamação e da resposta humoral, este estudo buscou avaliar a interação entre esses dois vírus em indivíduos em TARV. O objetivo deste estudo foi analisar a soroprevalência de CMV, com pesquisa de anticorpos IgG e sub classes IgG1 e IgG3), marcadores inflamatórios (IL-6, IL-10, IFN-γ) e a contagem de linfócitos T CD4+ e T CD8+ a carga viral do HIV e do CMV em pacientes positivos para HIV. Trata-se de um estudo de coorte transversal conduzido com pacientes acompanhados no ambulatório de HIV/Aids do HC-UFTM, no qual foram realizadas sorologias para CMV, quantificação de DNA viral por qPCR e dosagem de citocinas inflamatórias. A soroprevalência de IgG anti-CMV foi de 54,4% entre os 133 participantes, com média de idade de 46 anos. A supressão viral associou-se a melhor reconstituição imunológica, evidenciada por maiores contagens de linfócitos T $CD4^+$, maior razão CD4/CD8 e resposta humoral mais robusta contra o CMV, especialmente com aumento das subclasses IgG1 e IgG3. Não houve detecção de viremia para CMV em nenhuma amostra, indicando controle da infecção latente. Entretanto, a soropositividade para CMV esteve associada a menores contagens de $CD4^+$ e redução da razão CD4/CD8, sugerindo impacto imunológico persistente da coinfecção. Além disso, indivíduos CMV-negativos apresentaram níveis mais elevados de IFN-γ, lL-6 e IL-10, indicando que a infecção crônica pelo CMV pode modular a resposta inflamatória, possivelmente por mecanismos relacionados à imunossenescência e à disfunção imunológica. Os achados reforçam que, mesmo na ausência de replicação viral detectável, o CMV pode influenciar a dinâmica imunológica em pessoas vivendo com HIV, destacando a importância do controle virológico e do monitoramento da coinfecção.

Palavras-chaves: Coinfecção; Resposta imune; Inflamação; Terapia Antirretroviral.

ABSTRACT

The coinfection between human immunodeficiency virus (HIV) and cytomegalovirus (CMV) represents a relevant factor in chronic immune activation and progression of immunosuppression, even among individuals receiving antiretroviral therapy (ART). Considering the high global prevalence of CMV and its role in modulating inflammation and humoral immune responses, this study aimed to evaluate the interaction between these two viruses in individuals undergoing ART. The objective of this study was to analyze CMV seroprevalence, antibody profiles (specific total IgG and IgG1, and IgG3 subclass), inflammatory markers (IL-6, IL-10, IFN-γ), and $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocyte counts in HIV-positive patients HIV and CMV viral load. This was a cross-sectional cohort study conducted with patients followed at the HIV/AIDS outpatient clinic of HC-UFTM, in which CMV serology, viral DNA quantification by qPCR, and inflammatory cytokine measurements were performed. The seroprevalence of anti-CMV IgG was 54.4% among the 133 participants, with a mean age of 46 years. Viral suppression was associated with improved immune reconstitution, as evidenced by higher $CD4^+$ T lymphocyte counts, a higher CD4/CD8 ratio, and a more robust humoral response against CMV, particularly with increased levels of IgG1 and IgG3 subclasses. No CMV viremia was detected in any sample, indicating control of latent infection. However, CMV seropositivity was associated with lower $CD4^+$ counts and a reduced CD4/CD8 ratio, suggesting a persistent immunological impact of coinfection. Additionally, CMV-seronegative individuals exhibited higher levels of IFN-γ, IL-6, and IL-10, indicating that chronic CMV infection may modulate the inflammatory response, possibly through mechanisms related to immunosenescence and immune dysfunction. These findings reinforce that, even in the absence of detectable viral replication, CMV can influence immune dynamics in people living with HIV, highlighting the importance of virological control and monitoring of coinfection.

Keywords: Coinfection; Immune response; Inflammation; Antiretroviral therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Aspectos históricos e morfológicos das células infectadas por Citomegalovírus Humano (HCMV), com destaque para as características citopatológicas..... 15

Figura 2- Estrutura do vírion do citomegalovírus (CMV) e seus componentes 20

Figura 3- Comparação de IgG Total, IgG1 e IgG3 entre os grupos CV+ e CV- 40

Figura 4- Avaliação dos níveis de IFN-γ, IL-6 e IL-10 segundo o status da carga viral do HIV..... 42

Figura 5- Comparação entre indivíduos CMV positivos (CMV+) e CMV negativos (CMV–) em relação aos níveis plasmáticos de IFN-γ (A), IL-6 (B) e IL-10 (C) 44

Figura 6- Análise de correlação entre CD4+ e IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo CMV+ 46

Figura 7- Análise de correlação entre CD4+ e IFN-γ, IL-6 e IL-10 do grupo CMV- 47

Figura 8- Análise de correlação entre linfócitos T CD8+, IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo CMV+ 48

Figura 9- Análise de correlação entre linfócitos T CD8+, IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo CMV- 49

Figura 10- Comparação dos valores de $CD4^+$ entre indivíduos CV+ e CV– para HIV 50

Figura 11- Comparação dos valores de $CD4^+$ entre indivíduos CV+ e CV– para HIV 51

Figura 12- Comparação entre os grupos CMV + e CMV- em relação aos valores de CD4+ 52

Figura 13- Comparação entre os grupos CMV + e CMV- em relação aos valores de CD8+ 53

Figura 14- Comparação das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ em participantes soropositivos para CMV 54
Figura 15- Comparação das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ em participantes soronegativos para CMV..... 55

Figura 16- Comparação entre a razão CD4/CD8 e HIV detectável × indetectável 56

Figura 17- Comparação entre a razão CD4/CD8 e CMV positivo × negativo.. 57

Figura 18- Comparação entre indivíduos CMV positivos (CMV+) e CMV negativos (CMV–) em relação aos níveis plasmáticos de IFN-γ (A), IL-6 (B) e IL-10 (C) ..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART – Antiretroviral Therapy
$CD4^+$ – Linfócitos T auxiliares CD4 positivos
$CD8^+$ – Linfócitos T citotóxicos CD8 positivos
CMV – Citomegalovírus
DNA – Ácido desoxirribonucleico
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA – Human Leukocyte Antigen
IFN-γ – Interferon gama
IgG – Imunoglobulina G
IgG1 – Imunoglobulina G subclasse 1
IgG3 – Imunoglobulina G subclasse 3
IgM – Imunoglobulina M
IL-1β – Interleucina 1 beta
IL-6 – Interleucina 6
IL-10 – Interleucina 10
NK – Natural Killer
PCR – Reação em cadeia da polimerase
PVHIV – Pessoas vivendo com HIV
qPCR – Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
TARV – Terapia antirretroviral
TEMRA – T effector memory re-expressing CD45RA
TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
2 REVISÃO DE LITERATURA 14
2.1 HISTÓRIA DO CITOMEGALOVÍRUS (CMV) 14
2.2 EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO 16
2.3 GENOMA, ESTRUTURA VIRAL E CICLO DE VIDA 17
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS 21
2.5 ESTRATÉGIAS DE ESCAPE DO CMV À RESPOSTA IMUNOLÓGICA. 22
2.5.1 Evasão da resposta imune inata. 22
2.5.2 Inibição da síntese e da sinalização do IFN-I 23
2.5.3 Interferência na produção de fatores inflamatórios e quimiocinas 24
2.5.4 Modulação das vias imunes adaptativas 25
2.6 INTERAÇÃO HIV E CMV: IMPACTO NA IMUNIDADE E NA INFLAMAÇÃO 25
2.7 DIAGNÓSTICO DO CMV 27
2.8 TRATAMENTO DO CMV 28
3 JUSTIFICATIVA 30
4 OBJETIVOS 31
4.1 OBJETIVO GERAL 31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 31
5 METODOLOGIA 31
5.1 ASPECTOS ÉTICOS 31
5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO 32
5.3 TIPO DE ESTUDO E COLETA DE DADOS 32
5.4 SOROLOGIA PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-CMV E SUBCLASSES IGG1 E IGG3 33
5.5 EXTRAÇÃO DE DNA VIRAL 33
5.6 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL POR qPCR 35
5.7 DOSAGEM DE CITOCINAS POR ELISA 35
5.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS 36
6 RESULTADOS 37
6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS 37
6.2 DETECÇÃO DE ANTICORPOS IgG ESPECÍFICOS CONTRA CMV 38
6.3 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL DO CMV 41

6.4 PERFIL INFLAMATÓRIO 41
6.4.1 Citocinas segundo carga viral do HIV 41
6.4.2 Citocinas segundo status sorológico para CMV 43
6.5 PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS CELULARES 45
6.5.1 Contagem de linfócitos T CD4$^+$ e linfócitos T CD8$^+$ segundo status sorológico do CMV 45
6.5.2 Correlação entre a contagem de linfócitos T CD4$^+$ e T CD8$^+$ segundo carga viral do HIV 49
6.5.3 Comparação intragrupo linfócitos T CD4$^+$ versus linfócitos T CD8$^+$ 51
6.6 Perfil imunológico baseado na razão CD4$^+$/CD8$^+$ 55
7 DISCUSSÃO 57
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS 68
REFERÊNCIAS 69

1 INTRODUÇÃO

A coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o citomegalovírus (CMV) tem sido amplamente reconhecida como uma das interações virais de maior relevância na imunologia clínica, sobretudo pelo papel significativo que o CMV exerce na ativação imune persistente e na manutenção da inflamação crônica. Mesmo entre pessoas vivendo com HIV que alcançam supressão viral com a terapia antirretroviral (TARV), o CMV pode permanecer em estado de latência, funcionando como uma fonte contínua de estímulo antigênico. Essa latência ativa contribui para alterações imunológicas cumulativas, favorecendo disfunções celulares e dificultando a completa restauração do sistema imune ao longo do tempo (Shang; Li, 2024).

A coinfecção por CMV, portanto, representa um importante fator agravante na evolução clínica de pessoas vivendo com HIV, adicionando uma sobrecarga imunológica que acelera a progressão da imunossupressão. Dados soroepidemiológicos indicam que a prevalência do CMV em indivíduos soropositivos pode ultrapassar 90%, reforçando a relevância epidemiológica dessa coinfecção (Christensen-Quick *et al*., 2017).

A soropositividade para CMV tem sido associada à menor probabilidade de normalização da razão CD4/CD8 e a uma recuperação imunológica menos eficiente em indivíduos em uso de TARV. Além disso, níveis elevados de IgG anti-CMV estão relacionados a menores contagens nadir e atuais de linfócitos T $CD4^+$, maior ativação imune e aumento da morte dessas células, indicando impacto negativo do CMV sobre a reconstituição imunológica (Gómez-Mora et al., 2017).

Estudos recentes demonstram que o CMV latente contribui para imunossenescência, caracterizada por expansão de linfócitos T altamente diferenciados, exaustão celular e aumento de biomarcadores inflamatórios sistêmicos. Em pessoas vivendo com HIV, mesmo aquelas em terapia antirretroviral eficaz, esse estado de ativação imune persistente tende a ser mais intenso, podendo estar associado ao aumento do risco cardiovascular e pior evolução clínica (Shete *et al*.,2024).

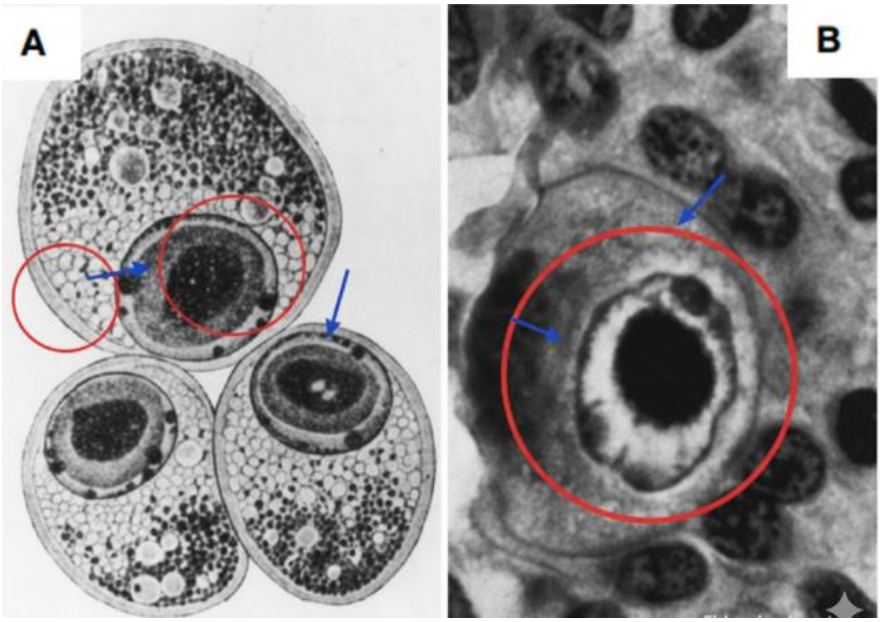
Diante desse cenário, evidencia-se que a detecção precoce e precisa da replicação do CMV constitui um componente fundamental na gestão clínica de indivíduos vivendo com HIV. Além disso, a compreensão dos mecanismos pelos quais o CMV, mesmo em estado de latência, influencia a ativação imunológica, a inflamação crônica e a progressão da infecção pelo HIV mostra-se essencial para o adequado manejo clínico desses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DO CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

A história do CMV inicia-se com a descrição histopatológica dos seus efeitos em órgãos fetais no alvorecer do século XX. O marco inicial é atribuído a Ribbert (1904), que documentou a ocorrência de "grandes células" (posteriormente denominadas células citomegálicas) em tecidos renais e parotídeos de um feto natimorto. No mesmo ano, Jesionek e Kiolemenoglou (1904) realizaram observações semelhantes em pulmões, rins e fígado fetais, constatando a presença de inclusões nucleares proeminentes, circundadas por um halo claro (FIGURA 1), as quais, erroneamente, foram interpretadas como organismos protozoários (Ho, 2008; Pesch,2022).

Figura 1- Aspectos históricos e morfológicos das células infectadas por Citomegalovírus Humano (HCMV), com destaque para as características citopatológicas.



Nota: (A) Ilustração original de Jesionek e Kiolemenoglou (1904) de células citomegálicas, evidenciando as inclusões nucleares proeminentes (setas azuis) e o halo claro (círculos vermelhos). **(B)** Fotomicrografia de uma célula citomegálica em tecido, destacando a inclusão intranuclear tipo "olho de coruja" (seta azul) e o tamanho celular aumentado em relação às células adjacentes.

Fonte: Adaptado de Ho (2008).

A natureza dessas inclusões foi mais bem caracterizada em 1907, quando células infectadas foram identificadas na glândula parótida de lactentes, e o termo "inclusão citomegálica" foi cunhado para descrever a morfologia típica das células. Foi esse achado que, posteriormente, inspirou Thomas H. Weller a propor a nomenclatura da doença (Ho, 2008; Weller,1971).

O passo definitivo para a compreensão do agente etiológico ocorreu com o avanço das técnicas de cultura celular. O primeiro isolamento bem-sucedido do CMV foi alcançado por Smith (1956), que utilizou culturas de fibroblastos humanos para propagar o vírus a partir de amostras de glândulas salivares de crianças. Esse isolamento confirmou que as alterações celulares observadas eram, de fato, compatíveis com uma infecção viral, solidificando o CMV como um patógeno distinto (Ho, 2008; Smith, 1956).

2.2 EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

A epidemiologia do CMV revela que ele é um dos vírus mais comuns no mundo. As taxas de infecção entre adultos, medidas pela soroprevalência (presença de anticorpos IgG), demonstram uma acentuada variação regional: ela fica em torno de 60% nos países mais ricos e sobe para mais de 90% nas nações em desenvolvimento. Essa alta prevalência está fortemente associada a fatores como condições socioeconômicas precárias e é consistentemente mais alta em populações não caucasianas (Zuhair *et al*.,2019).

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil apontam uma ampla variação na soroprevalência do CMV, com taxas entre 70,4% e 96,8% nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul. No Sudeste, particularmente no estado de São Paulo, observa-se elevada prevalência entre gestantes, variando de 82,7% a 98,4%. Entre receptores de transplante renal, a soropositividade situa-se entre 91,8% e 93,3%, enquanto entre doadores varia de 66,7% a 92,7%. Em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, as taxas oscilam entre 89,1% e 90,4% (Bezerra *et al*.,2025).

A soroprevalência do CMV em pessoas vivendo com o HIV é elevada, com estudos recentes demonstrando valores próximos de 90% ou mais em diferentes populações. Em uma grande coorte canadense, 91% dos adultos com HIV eram soropositivos para CMV, indicando contato prévio com o vírus (Quisias *et al*., 2025). Dados europeus corroboram essa alta prevalência, mostrando taxas de até 92,9% em pacientes com HIV acompanhados em hospital universitário (Hoehl *et al*., 2020). Da mesma forma, em países africanos, a soroprevalência de CMV em adultos com HIV pode atingir 99,6% (Mhandire *et al.*, 2019).

A soroprevalência elevada é consistente em diferentes faixas etárias e regiões, incluindo crianças e adolescentes com infecção perinatal pelo HIV, onde a exposição ao CMV é maior (Yindom *et al*., 2019). O risco de infecção ativa ou viremia por CMV é mais alto em indivíduos com imunossupressão avançada, especialmente naqueles com contagem de CD4+ < 200 células/mm³, mas a exposição prévia, refletida pela soropositividade, permanece alta independentemente do estágio clínico (Levi *et al*., 2022).

A transmissão do CMV ocorre por meio do contato interpessoal íntimo, envolvendo a troca de diversos fluidos biológicos. As principais vias de disseminação incluem a exposição a secreções orgânicas e sexuais (como urina contaminada, secreções da orofaringe, lágrimas, sêmen e secreções cervicais), além da transmissão vertical e neonatal via leite materno. O vírus também pode ser transmitido por meio de procedimentos médicos, como a transfusão de sangue e o transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (Sezgin; Winkler, 2019).

A transmissão vertical representa a via de maior relevância clínica, podendo ocorrer por via transplacentária (infecção congênita), durante o parto (exposição a secreções cervicais infectadas) ou no período pós-natal (amamentação). O CMV é a infecção congênita mais comum, afetando 0,2% a 2,2% dos recém-nascidos (Navti; Al-belushi; Konje, 2021).

Os riscos para o recém-nascido incluem microcefalia, restrição de crescimento intrauterino, hepatosplenomegalia, icterícia, trombocitopenia, alterações neurológicas e perda auditiva**.** Até 11% dos recém-nascidos infectados apresentam sintomas ao nascimento, e 30% a 40% dos sintomáticos podem desenvolver sequelas neurológicas de longo prazo, como deficiência auditiva, atraso no desenvolvimento e paralisia cerebral. A gravidade das sequelas está relacionada ao momento da infecção materna, sendo mais severa quando ocorre no início da gestação (Leruez-Ville *et al*., 2020; De Cuyper *et al*., 2023).

2.3 GENOMA, ESTRUTURA VIRAL E CICLO DE VIDA

O CMV, classificado como Herpesvírus Humano tipo 5 (HHV-5), constitui um patógeno de ampla distribuição mundial, pertencente à família Herpesviridae e à subfamília Betaherpesvirinae (Gupta; Shorman, 2025). Este vírus destaca-se por apresentar o maior genoma entre os herpesvírus, com aproximadamente 230 kbp e cerca de 200 genes codificadores, o que lhe confere elevada complexidade estrutural e notável plasticidade na interação com o sistema imunológico do hospedeiro (Gupta *et al*., 2024).

O genoma do CMV apresenta uma organização do tipo E, composta por duas regiões únicas, a região longa (UL) e a região curta (US), cada uma delimitada por sequências repetidas invertidas, sendo terminais (TRL e TRS) e internas (IRL e IRS) (Charles *et al*.,2023).

O ciclo de vida do CMV é definido por uma cascata de expressão gênica que segue uma ordem cronológica, classificada em genes imediatos precoces (IE), precoces (E) e tardios (L) (Isomura; Stinski,2013). Após a entrada na célula, o capsídeo viral é movido ao longo dos microtúbulos até atingir o poro nuclear, ponto pelo qual o genoma de DNA viral acessa o núcleo (Kalejta,2008).

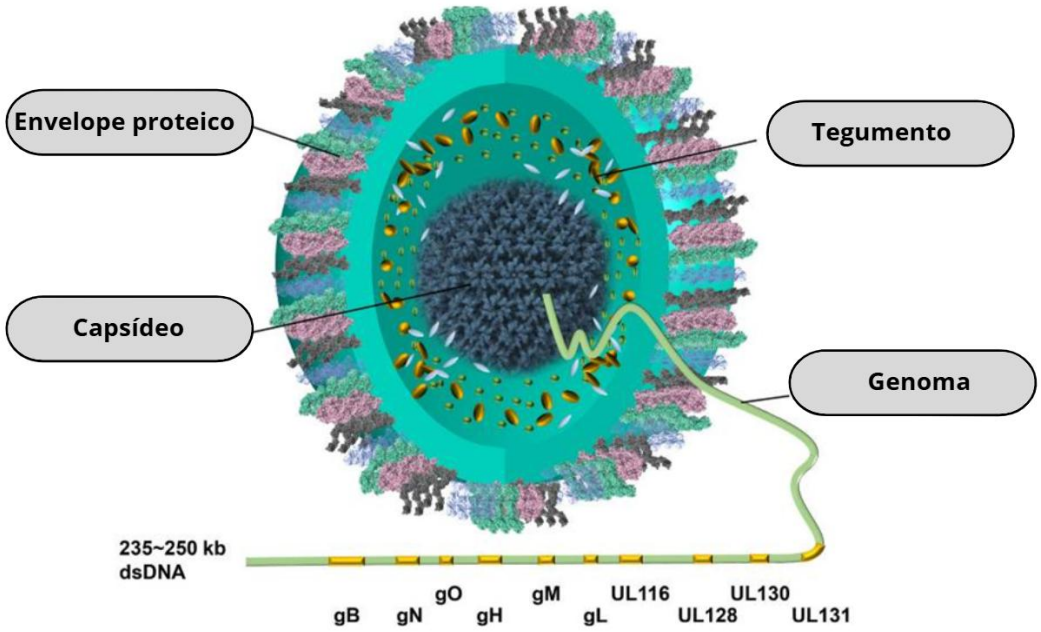
Uma proteína chave do tegumento, a pp71, é essencial para dar início ao ciclo lítico. Sua função é promover a degradação do repressor celular Daxx, o que efetivamente ativa a expressão dos genes IE virais que estavam reprimidos. Nas horas seguintes à infecção, os genes IE (como IE1 e IE2) são expressos, sendo eles indispensáveis para que as fases E e L sejam ativadas posteriormente. A expressão dos genes E antecede a replicação do DNA viral; eles produzem proteínas necessárias para a própria replicação genômica e para regular a célula hospedeira. Finalmente, a expressão dos genes L começa após o início da replicação do DNA, sendo estes responsáveis por codificar, principalmente, os componentes estruturais para a formação de novas partículas virais (Isomura; Stinski,2013).

A replicação do CMV inicia-se com a duplicação do seu DNA, um processo que ocorre em locais específicos do núcleo celular e depende de fatores tanto virais quanto da célula hospedeira. Para isso, a maquinaria de replicação viral utiliza componentes essenciais, como a DNA polimerase (UL54) e seu fator de processividade (UL44) (Charman; Weitzman,2020). Após a replicação do genoma, o processo de montagem segue no núcleo, onde o capsídeo (a "cápsula" do vírus) é construído e o DNA viral é empacotado dentro dele. A etapa seguinte é a saída do núcleo, os capsídeos utilizam o complexo de saída nuclear (NEC), composto pelas proteínas UL50 e UL53, para atravessar a membrana nuclear através de um mecanismo singular de "envoltório-desenvoltório" (Marschall *et al*.,2017).

Uma vez no citoplasma, o vírion passa pela maturação final. Ele adquire seu tegumento e envoltório secundário no compartimento de montagem viral (vAC), uma estrutura especializada que o vírus cria ao reorganizar as organelas da célula hospedeira. Em células do tipo fibroblastos, todo esse ciclo de replicação leva de 72 a 96 horas, culminando na liberação das novas partículas virais infecciosas e na destruição (lise) da célula (Das *et al*.,2014).

A estrutura viral do CMV é composta por um capsídeo que abriga o DNA de fita dupla, envolto por um tegumento rico em proteínas, e recoberto externamente por um envelope lipídico contendo diversas glicoproteínas funcionais (Figura 2). Entre essas, destacam-se a gB e o complexo gH/gL/gO, que desempenham papéis essenciais tanto na mediação da entrada viral nas células hospedeiras quanto na modulação da resposta imune. Essa última função é determinante para a evasão imunológica e, consequentemente, para a persistência do vírus no organismo (Gupta *et al*., 2024; ResearchGate, 2024; Shorman,2025).

Figura 2- Estrutura do vírion do citomegalovírus (CMV) e seus componentes



Fonte: Adaptado de Shang; Zifang (2024)

As glicoproteínas (GPs) localizadas no envelope externo do vírion são fundamentais para o sucesso da infecção. Elas exercem papéis essenciais na ligação do vírus à célula hospedeira, na subsequente entrada viral e, em alguns casos, na evasão do sistema imunológico. A importância dessas proteínas é tamanha que pequenas variações em sua estrutura podem alterar drasticamente a infectividade do vírus e sua capacidade de induzir a fusão de células (formação de sincícios) (Cimato *et al*.,2024).

Geneticamente, os componentes que codificam essas GPs estão distribuídos por diversas regiões do genoma viral, incluindo as regiões UL (como UL55(gB), UL75(gH) e UL115(gL)), segmentos RL e outros loci (como US27 e US28). Para executar suas funções, essas glicoproteínas de envelope geralmente se agrupam, formando complexos (seja por homomultimerização ou heteromultimerização). Exemplos notáveis desses complexos incluem gM/gN, gB, gH/gL/gO e o complexo pentamérico gH/gL/gpUL128/gpUL130/gpUL131, além de outras formações como gH/UL116 (Shang; Zifang,2024).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O curso da infecção primária por CMV em indivíduos imunocompetentes é, em geral, benigno. Nesses casos, o vírus desencadeia uma resposta imune inata e adaptativa eficiente, resultando em manifestações clínicas leves, como uma síndrome semelhante à mononucleose (com febre e hepatite), ou, na maioria das vezes, permanecendo subclínico (sem sintomas evidentes) (Boulougoura,2016).

Em pacientes imunossuprimidos, como transplantados, pessoas vivendo com HIV não controlado ou indivíduos em quimioterapia, o CMV pode causar comprometimentos severos, incluindo retinite, esofagite, colite, pneumonite e encefalite, muitas vezes com risco de morte (Chakraborty *et al*., 2015).

Mesmo durante a latência, o CMV pode contribuir para inflamação crônica de baixo grau e imunossenescência, especialmente em idosos e pessoas vivendo com HIV (PVHIV) reforçando seu papel como modulador do sistema imune ao longo da vida. Historicamente, a manifestação mais frequente em pacientes com infecção avançada por HIV/AIDS era a retinite por CMV. Essa condição grave era responsável por cerca de 85% de todas as complicações associadas ao CMV e resultava em cegueira em uma parcela significativa dos indivíduos afetados (Müller; Di Benedotto,2024).

Além disso, o envolvimento do trato gastrointestinal representava cerca de 10% dos casos de doença por CMV diagnosticados em pacientes com AIDS. Outras manifestações, embora menos frequentes, incluíam distúrbios neurológicos, pneumonite, hepatite e adrenalite (Springer; Weinberg,2004).

A introdução da Terapia Antirretroviral Combinada (TARV) entre 1995 e 1996 marcou um ponto de inflexão na epidemiologia da doença: houve uma redução drástica na incidência de doenças de órgãos terminais associadas à AIDS e causadas pelo CMV (Springer; Weinberg,2004).

Apesar desse avanço, o CMV ainda é um agente que contribui para a morbidade e mortalidade. Isso ocorre principalmente em pacientes que iniciam o tratamento antirretroviral com contagens muito baixas de células T CD4+, e, ocasionalmente, manifesta-se como resultado da Síndrome Inflamatória de

Reconstituição Imune (SIRI), um fenômeno paradoxal que ocorre após a recuperação parcial do sistema imunológico (Boulougoura; Sereti,2016).

2.5 ESTRATÉGIAS DE ESCAPE DO CMV À RESPOSTA IMUNOLÓGICA.

2.5.1 Evasão da resposta imune inata.

A extensa coevolução entre o CMV e seu hospedeiro resultou no desenvolvimento de estratégias virais complexas para subverter as respostas imunes inatas. Essas táticas de evasão são evidentes em múltiplos estágios do ciclo viral, abrangendo desde a entrada até a liberação de novos vírions, refletindo a disputa evolutiva entre o CMV e a imunidade do hospedeiro. A codificação de múltiplas proteínas e microRNAs que visam inibir as vias de sinalização de PRR (Receptor de Reconhecimento de Padrão) constitui uma estratégia-chave de evasão (Shang; Li, 2024).

Um alvo principal é a via cGAS-STING. As proteínas virais UL31 e UL42, por exemplo, podem ligar-se ao sensor de DNA citoplasmático cGAS, inibindo tanto sua atividade enzimática quanto sua capacidade de ligação ao DNA, o que efetivamente bloqueia a sinalização (Huang *et al*.,2018; Fu *et al*.,2019) Esta inibição pode afetar o reconhecimento celular não apenas do DNA viral, mas também de outros patógenos de DNA. A via é atacada em outro ponto pela proteína tegumentar pp65 (UL83), uma das mais abundantes do vírus, que também interage com o cGAS, mas com o intuito de prevenir sua ligação ao STING (Biolatti *et al*.,2018). O ataque multifacetado a essa via específica sublinha sua importância crítica para a defesa inata contra o CMV (Shang; Li, 2024).

A supressão da sinalização por STING é reforçada por outras proteínas, como UL37×1, UL82 e UL94, que impedem o tráfego de STING do retículo endoplasmático para o Golgi, suprimindo assim os sinais antivirais que vem depois (Fu *et al*.,2017). A interferência no tráfego de STING pode impactar outras vias de sinalização que também dependem desta molécula. Além disso, o CMV regula as respostas mediadas por TLRs (Receptores do tipo Toll); notavelmente,

utiliza o hcmv-miR-UL112-3P para suprimir o Receptor Toll-like 2 (TLR2) (Landais *et al*.,2015). A sinalização de TLR3 e TLR4 também é suprimida pelas glicoproteínas US7 e US8. O US7 promove a degradação destes TLRs via ubiquitinação, ao passo que o US8 interrompe a associação TLR3-UNC93B1 e desvia o TLR4 para degradação lisossomal (Park *et al*.,2019). Essa interferência abrangente e simultânea em múltiplas vias de PRR reflete a complexidade das táticas de evasão imunológica do CMV.

2.5.2 Inibição da síntese e da sinalização do IFN-I

O sistema IFN-I constitui uma barreira antiviral fundamental, e o CMV evoluiu para empregar múltiplas estratégias que suprimem tanto sua produção quanto sua sinalização. Um exemplo disso é o ataque à via STING-TBK1: a proteína IE86 (codificada por UL122) promove a degradação da molécula STING, enquanto a US9 impede a interação entre STING e TBK1 (Kim *et al*.,2017). Ambas as táticas interrompem diretamente a capacidade da célula de produzir IFN-I. Adicionalmente, a proteína UL123 também foi associada a essa regulação negativa da resposta ao IFN-I (Costa *et al*.,2024).

O vírus também interfere na ativação do gene do IFN-I. Proteínas como UL35, UL36, UL138 e pp65 (pUL89) atuam inibindo a fosforilação do fator de transcrição IRF3. Esse evento de fosforilação é um passo crítico para que o IRF3 possa ativar a transcrição do gene do IFN-I. Essa abordagem de interferência em múltiplos níveis garante que o HCMV consiga suprimir eficazmente a produção de IFN-I (Fabits *et al*.,2020).

Interessantemente, a proteína UL138 também suprime a expressão dos genes IE virais, atenuando assim a resposta de IFN-I e auxiliando no estabelecimento da infecção latente. Essa dupla função, que une a evasão imune à promoção da latência, demonstra a complexa manipulação dos processos celulares do hospedeiro pelo vírus (Albright; Mickelson; Kalejta,2021).

2.5.3 Interferência na produção de fatores inflamatórios e quimiocinas

As respostas inflamatórias e o recrutamento de células imunes (quimiotaxia) são mecanismos de defesa essenciais para o controle de infecções virais. O CMV desenvolveu múltiplas estratégias para interferir nesses processos. Um exemplo notável é a inibição da via de sinalização canônica do NF-κB, que é um dos principais "interruptores" da inflamação na célula. O vírus utiliza seus próprios microRNAs (hcmv-miR-US5-1 e hcmv-miR-UL112-3P) para suprimir diretamente as quinases IKKα e IKKβ (Shang; Li, 2024).

Ao bloquear essas quinases, o CMV impede a ativação do NF-κB e, consequentemente, reduz drasticamente a produção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-1β e TNF-α) e quimiocinas (como CCL5), que são responsáveis por atrair células de defesa. Essa supressão simultânea de múltiplos mediadores inflamatórios resulta em um enfraquecimento significativo da resposta imune local (Yurochko,2017).

A modulação da migração de células imunes pelo CMV ocorre por, pelo menos, duas vias distintas. Por um lado, o vírus atua na supressão da síntese de quimiocinas, como demonstrado pela ação do hcmv-miR-UL148D, que inibe especificamente a produção de RANTES. Visto que esta quimiocina é vital para a quimiotaxia de linfócitos T e monócitos, sua supressão implica respostas antivirais retardadas ou atenuadas (Kim *et al*.,2012).

Por outro lado, o CMV adota uma estratégia de mimetismo e antagonismo. O vírus codifica as proteínas UL146 e UL147, as quais são homólogas das quimiocinas CXC humanas. Desse modo, estas proteínas virais podem competir com as quimiocinas do hospedeiro, modulando assim o tráfego de leucócitos. Em suma, a capacidade de interferir simultaneamente nas redes de quimiocinas, seja por inibição direta ou por competição molecular, evidencia a manipulação exercida pelo CMV sobre a resposta imune (Seidel *et al*.,2021).

2.5.4 Modulação das vias imunes adaptativas

As táticas de evasão imunológica do CMV não se restringem à imunidade inata; elas se estendem de forma igualmente complexa para subverter a resposta adaptativa. Tais estratégias virais visam múltiplos aspectos das respostas mediadas por células T e B, o que reflete a pressão coevolutiva contínua entre o CMV e o sistema imune do hospedeiro (Shang; Li, 2024).

Dentre os principais mecanismos, destaca-se a perturbação da apresentação de antígenos, uma etapa fundamental para a deflagração da imunidade adaptativa. No que concerne à via do MHC-I, o CMV emprega um arsenal de proteínas para interromper esse processo. Por exemplo, as proteínas US2, US11 e UL82 promovem a degradação das moléculas de MHC-I, enquanto US3, US6 e US10 atuam impedindo que essas moléculas sejam transportadas para a superfície celular. Portanto, essa abordagem multifacetada não apenas reduz a densidade de moléculas MHC-I na membrana das células infectadas, mas também interfere diretamente nos processos intracelulares de montagem e tráfego (Trgovcich *et al*.,2006).

2.6 INTERAÇÃO HIV E CMV: IMPACTO NA IMUNIDADE E NA INFLAMAÇÃO

O Brasil abriga aproximadamente 830.000 a 1 milhão de pessoas vivendo com HIV, com prevalência estimada de 0,4% a 0,6% na população geral (Alves *et al.*, 2019; Wendland *et al.*, 2025). Entre 2004 e 2018, foram notificados mais de 600.000 novos casos de AIDS no país, com taxa de incidência de aproximadamente 17,8 casos por 100.000 habitantes (de Sampaio Morais *et al.*, 2022). Além disso, o Brasil opera o maior programa de TARV gratuita e universal do mundo, o que contribuiu para a redução da mortalidade relacionada à AIDS, mas também resultou em um número crescente de pessoas vivendo com HIV por períodos prolongados (Barreto *et al.*, 2011).

O HIV promove a redução progressiva dos linfócitos T $CD4^+$, comprometendo a capacidade do sistema imunológico de controlar infecções, incluindo o CMV. Por sua vez, o CMV contribui para a manutenção de um estado de ativação imune crônica. Mesmo na ausência de detecção no plasma, o CMV pode apresentar replicação subclínica intermitente em tecidos, fornecendo estímulo antigênico contínuo ao sistema imune (Freeman; Lederman; Gianella, 2016).

Essa estimulação persistente mantém o organismo em constante estado de ativação inflamatória. Como consequência, esse ambiente inflamatório favorece a manutenção do reservatório viral do HIV e dificulta a completa restauração do equilíbrio e da função imunológica, mesmo em indivíduos sob terapia antirretroviral (Freeman; Lederman; Gianella, 2016).

Diversos estudos demonstram que pessoas vivendo com HIV apresentam maior prevalência de reativação subclínica do CMV, fenômeno associado ao aumento de marcadores inflamatórios, ativação imunológica crônica e aceleração de processos de imunossenescência. Gianella *et al*. (2014) observaram que pacientes em terapia antirretroviral apresentavam níveis significativamente maiores de IgG anti-CMV, refletindo estimulação antigênica persistente, mesmo na ausência de replicação viral sistêmica detectável do CMV. Essa estimulação contínua contribui para a expansão de células T CD8+ altamente diferenciadas, um dos fenômenos característicos da imunossenescência em HIV (Müller; Di Benedotto, 2024).

Além disso, indivíduos coinfectados tendem a apresentar risco aumentado para complicações clínicas, como doenças cardiovasculares, alterações metabólicas e inflamação sistêmica de baixo grau. Estudos recentes demonstram que a reativação intermitente do CMV em pacientes HIV é capaz de modular profundamente o ambiente imunológico, potencializando vias pró-inflamatórias, como IL-6, TNF-α e IFN-γ, e agravando a disfunção imune crônica. Esse padrão inflamatório persistente é reconhecido como fator importante na progressão de comorbidades não definidoras de AIDS (Müller; Di Benedotto, 2024).

Assim, a interação entre HIV e CMV é multifacetada e envolve mecanismos imunológicos, inflamatórios e clínicos. Reconhecer o papel do CMV na imunopatogênese do HIV é fundamental para compreender a persistência da inflamação crônica e seus desfechos, mesmo em pessoas com carga viral do HIV suprimida. A coinfecção não deve ser vista apenas como um evento oportunista clássico, mas como um modulador contínuo do sistema imune, com impacto significativo no envelhecimento imunológico, na inflamação e nas comorbidades associadas (Gianella; Letendre.,2016).

2.7 DIAGNÓSTICO DO CMV

O diagnóstico do CMV em pacientes imunocomprometidos é realizado mediante a avaliação dos sinais clínicos associados aos ensaios laboratoriais. Para realização do diagnóstico é necessário a utilização de testes capazes de distinguir entre a infecção pelo vírus CMV e a presença de doença ativa, ao mesmo tempo em que proporcionam a oportunidade de detecção precoce e são aplicáveis no acompanhamento da evolução da doença. A predição da manifestação da doença com base em dados clínicos é uma tarefa complexa, tornando o diagnóstico laboratorial uma etapa crítica para assegurar a intervenção terapêutica adequada (Crough; Khanna, 2009; Jain; Duggal; Chugh, 2011).

Além dos achados clínicos e do teste histológico, os métodos convencionais de diagnóstico do CMV mais utilizados são o isolamento viral, sorologia com detecção de anticorpos ou do antígeno, e detecção do DNA viral. O isolamento viral é considerado o teste mais específico e, anteriormente, era considerado o padrão ouro no diagnóstico do CMV. No entanto, é uma técnica bastante trabalhosa, demorada e caracterizada por uma sensibilidade baixa. Por essas razões, sua aplicabilidade na prática clínica é limitada (Jain; Duggal; Chugh, 2011).

Outra abordagem tradicional de diagnóstico envolve a sorologia, sendo que a evidência sorológica de infecção por CMV em indivíduos imunocompetentes é identificada pela presença de anticorpos da classe IgM,

soroconversão do IgG em amostras emparelhadas (Jain; Duggal; Chugh, 2011; Pass, 2001).

Inicialmente, o CMV era identificado nos leucócitos do sangue periférico, sendo passível de confirmação por meio do teste de detecção de antígeno (antigenemia pp65) específico para o CMV. Essa abordagem visa identificar a replicação inicial do vírus, possibilitando a implementação de tratamento preventivo em pacientes imunocomprometidos, visando reduzir significativamente o risco de manifestação dos sintomas associados à doença (Dodt *et al*., 1997).

A detecção do CMV através da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) tem se revelado altamente sensível, permitindo a identificação de pequenas quantidades de ácido nucleico viral em diversas amostras clínicas. Essa abordagem é importante para o diagnóstico precoce e tratamento preventivo em pacientes imunossuprimidos. Além disso, é importante destacar que essa técnica não é impactada pela leucopenia, apresentando-se como uma ferramenta eficaz mesmo em condições de baixa contagem de leucócitos. (Breda *et al*., 2013; Jain; Duggal; Chugh, 2011).

2.8 TRATAMENTO DO CMV

O tratamento do citomegalovírus humano com antivirais pode ser conduzido de duas formas. A primeira é a profilaxia, na qual pacientes em risco de contrair a doença recebem o tratamento por um período determinado. A segunda abordagem é a preemptiva, destinada a pacientes que demonstram replicação viral em testes laboratoriais de detecção precoce, mesmo sem evidências clínicas da doença por CMV (Avery, 2008).

Não há medicamentos eficazes para tratar o CMV em estado latente; as opções disponíveis visam inibir a replicação do vírus ao agir sobre a DNA polimerase. Dentre esses medicamentos, destacam-se o Ganciclovir (GCV), amplamente utilizado, o Valganciclovir (Val-GCV), o Foscarnet (FOS) e o Cidofovir (CDV) (Ljungman *et al*.,2025).

Todos têm como objetivo a inibição da síntese de DNA do CMV, originando-se a partir do gene UL54, que codifica a DNA polimerase. Importante destacar que tanto o GCV quanto o Val-GCV necessitam da fosforilação mediada pelo gene UL97 para a ativação antiviral (Sahoo *et al*., 2013).

Entretanto, mesmo com a disponibilidade de antivirais eficazes para inibição do CMV, seu uso pode contribuir para o aparecimento e aumento de vírus resistentes. O prolongado uso da terapia é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de resistência, sendo uma prática comumente adotada por pacientes que apresentam imunossupressão severa e estão enfrentando a doença por CMV (Lynch; Märtson,2025).

A resistência ao GCV é frequentemente observada em pacientes com AIDS e retinite por CMV após três meses de uso. Em contraste, a resistência ao FOS e CDV pode surgir após extensos períodos de utilização. Além da terapia prolongada, a resistência do CMV aos antivirais pode surgir devido a diversos fatores. Entre eles estão a imunossupressão intensa, a reativação frequente do CMV, uma carga viral elevada e uma concentração insuficiente do antiviral, seja por baixa absorção ou má adesão ao tratamento. Esses elementos, quando combinados, podem contribuir para o desenvolvimento da resistência do CMV aos antivirais (Sahoo *et al*., 2013; Lynch; Märtson,2025).

Dois pontos adicionais de grande impacto no tratamento antiviral incluem a elevada toxicidade, que pode resultar em mielossupressão, insuficiência renal, hepática e distúrbios eletrolíticos, entre outras manifestações, e o custo elevado da medicação, especialmente para aqueles que requerem um período prolongado de utilização. Diante da consideração da toxicidade, do surgimento de cepas resistentes e do custo elevado do tratamento para todos os pacientes imunossuprimidos, torna se crucial identificar os fatores de risco associados à doença por CMV para orientar a indicação do tratamento (Blank *et al*., 2000).

3 JUSTIFICATIVA

A infecção pelo HIV permanece como um dos maiores desafios de saúde pública global, estima-se que aproximadamente 40 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo em 2021, com 1,65 milhão de novas infecções e 718.000 mortes relacionadas à AIDS naquele ano. Projeções indicam que o número de pessoas vivendo com HIV continuará aumentando, atingindo um pico de 44,4 milhões em 2039, antes de iniciar um declínio gradual (GBD 2021 HIV Collaborators, 2024).

Nesse contexto de aumento do número de pessoas vivendo com HIV e de maior longevidade proporcionada pela TARV, compreender os fatores que contribuem para a inflamação crônica e a imunossenescência torna-se fundamental. A coinfecção pelo CMV, presente em mais de 90% das pessoas vivendo com HIV, representa um desses fatores críticos, com implicações significativas para a ativação imune persistente e o desenvolvimento de comorbidades não relacionadas à AIDS (Christensen-Quick *et al*., 2017).

A coinfecção por CMV, portanto, representa um importante fator agravante na evolução clínica de pessoas vivendo com HIV, adicionando uma sobrecarga imunológica que acelera a progressão da imunossupressão. Entretanto, os mecanismos imunológicos que sustentam essa interação ainda não estão completamente esclarecidos, especialmente no que se refere à resposta humoral específica, às subclasses de IgG, aos perfis de citocinas inflamatórias e à dinâmica das populações linfocitárias.

Ao identificar precocemente indivíduos vivendo com HIV que apresentam risco aumentado de complicações associadas ao CMV, seja por replicação ativa ou por dinâmica de latência com potencial inflamatório, espera-se reduzir morbidade, prevenir sequelas associadas e melhorar a qualidade de vida dessa população.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a interação entre HIV e CMV por meio da análise da soroprevalência e viremia do CMV, da resposta humoral (IgG total, IgG1 e IgG3), a carga viral do HIV, os níveis de citocinas inflamatórias e do perfil imunológico (Linfócitos T CD4+ e CD8+) de pessoas vivendo com HIV em TARV.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a presença de infecção latente por teste imunoenzimático para detecção de anticorpos IgG anti-CMV;
- Avaliar quantitativamente a presença de DNA do CMV por qPCR nos pacientes que vivem com HIV e positivos para anticorpos contra CMV;
- Comparar os resultados da carga viral do HIV e do CMV com o número de linfócitos TCD4+ e TCD8+;
- Avaliar os níveis séricos das citocinas IL-4, IL-6, IL-10, TNF e IFN-γ e sua relação com a carga viral do HIV e linfócitos CD4+.

5 METODOLOGIA

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP-HC/UFTM), atendendo às diretrizes da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos. A pesquisa foi registrada sob o número CAAE: 83336924.5.0000.8667 e aprovado pelo CEP HC-UFTM sob o número 7.181.777.

Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo e, após concordarem em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo o respeito aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência e justiça.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Participaram deste estudo pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV acompanhados no Ambulatório de HIV/Aids do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM).

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade entre 18 e 60 anos que concordaram em participar voluntariamente da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, maiores de 60 anos, aqueles que não aceitaram participar da pesquisa ou que não assinaram o TCLE.

5.3 TIPO DE ESTUDO E COLETA DE DADOS

Trata-se de um estudo de coorte transversal, conduzido por meio da coleta de amostras de sangue e obtenção de dados clínicos e laboratoriais de pacientes acompanhados no Ambulatório de HIV/Aids do HC-UFTM.

Os pacientes atendidos nesse ambulatório realizam, periodicamente, exames laboratoriais de rotina para quantificação da carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ e T CD8+, conforme os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Esses dados laboratoriais, juntamente com as informações clínicas relevantes, foram obtidos a partir da análise de prontuários médicos.

Após o aceite em participar do estudo e a assinatura do TCLE, foram coletadas amostras de plasma em tubo de EDTA, dos participantes no momento da realização dos exames de rotina. As amostras foram devidamente

identificadas e armazenadas em freezer -80°C**,** no Laboratório de Imunologia localizado no prédio de pesquisa Dr. Aluísio Prata, da UFTM, até a realização das análises laboratoriais.

5.4 SOROLOGIA PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-CMV E SUBCLASSES IGG1 E IGG3

A detecção dos anticorpos IgG específicos para CMV e das subclasses de anticorpos IgG1 e IgG3, foram realizadas utilizando o kit comercial BIOLISA CMV IgG (Bioclin, Brasil, Minas-gerais, Belo Horizonte), conforme as instruções do fabricante. O ensaio baseou-se na técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) em microplaca, destinada à determinação qualitativa e quantitativa de anticorpos IgG contra CMV em amostras de plasma humano. As microplacas utilizadas já se encontravam sensibilizadas com antígeno viral específico para CMV.

Em cada poço foram adicionados 100 µL de diluente e 5 µL das amostras de plasma, além dos controles e padrões. As placas foram homogeneizadas e incubadas a 37 °C por 30 minutos, seguidos de cinco ciclos de lavagem. Para o ELISA de IgG total, acrescentou-se o conjugado enzimático fornecido pelo kit; para dosagem de IgG1 e IgG3, adicionou-se inicialmente anticorpo específico conjugado à biotina, seguido de incubação por 60 minutos e posterior adição de estreptoavidina-peroxidase por 30 minutos.

Após nova etapa de lavagens, foram adicionados 100 µL do substrato cromogênico e as placas incubadas por 10 minutos a 37 °C. A reação foi interrompida com solução de parada e a leitura realizada a 450 nm (referência 630 nm). As concentrações foram determinadas a partir da curva de calibração dos padrões e expressas em UI/mL.

5.5 EXTRAÇÃO DE DNA VIRAL

A extração de DNA viral das amostras de plasma foi realizada utilizando o kit comercial em coluna de sílica Promega (Estados Unidos, Wisconsin

Madison), seguindo as recomendações do fabricante. Inicialmente, foram adicionados 20 µL de proteinase K em um tubo de microcentrífuga de 1,5 mL. Em seguida, foram adicionados 200 µL de plasma, homogenizou-se suavemente para permitir a ação da enzima sobre proteínas que poderiam interferir na extração. Posteriormente, foram acrescentados 200 µL da solução de lise, responsável pela ruptura das estruturas virais e liberação do material genético.

A mistura foi agitada em vortex por aproximadamente 30 segundos e, posteriormente, incubada a 56 °C por 10 minutos, etapa necessária para otimizar a digestão proteica e favorecer a liberação do DNA. Durante essa incubação, foi preparada uma coluna de purificação do kit, acoplada a um tubo de coleta estéril.

Após o término da incubação, foram adicionados 250 µL da solução de ligação à amostra, homogeneizando-se brevemente em vortex. A mistura foi então transferida para a coluna e centrifugada, permitindo que o DNA se fixasse à membrana interna da coluna enquanto o sobrenadante era descartado. Uma centrifugação adicional de curto tempo foi realizada para garantir a completa remoção do líquido residual.

A coluna foi submetida a três etapas consecutivas de lavagem. Em cada uma delas, foram adicionados 500 µL da solução de lavagem, seguida de centrifugação e descarte do filtrado, procedimento necessário para a remoção de proteínas residuais, sais e demais impurezas. Após as lavagens, a coluna foi transferida para um tubo de microcentrífuga limpo.

Para a eluição do DNA, foram adicionados 100 µL de água livre de nucleases diretamente sobre a membrana da coluna, seguida de centrifugação por 1 minuto. O DNA eluído foi coletado no tubo inferior, e a coluna descartada. O DNA obtido foi imediatamente armazenado em freezer -80 sob condições adequadas até sua utilização nas etapas subsequentes de quantificação da carga viral por qPCR.

5.6 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL POR qPCR

A quantificação da carga viral de CMV foi realizada por meio da qPCR, utilizando o kit Bio Gene Research (Bioclin-Quibasa, Brasil, Minas-Gerais, Belo-Horizonte) CMV PCR**,** conforme as instruções do fabricante.

O PCR foi realizado com as amostras de DNA previamente extraídas do plasma, além dos padrões de quantificação e dos controles negativo e endógeno. Cada reação individual foi composta por 10 µL de Mix Taq (R2), 1 µL de Solução PCR (R1), 1 µL de Solução PCR Endógeno (R7) e 3 µL de Água (R6), totalizando 15 µL da solução mestre por poço. Em seguida, foram adicionados 5 µL do DNA extraído, dos padrões quantitativos (curva padrão) ou da Água (R6), utilizada como controle negativo, resultando em um volume final de 20 µL por reação.

As amplificações foram conduzidas em termociclador de tempo real, configurado para detecção nos canais FAM (alvo CMV) e VIC (controle endógeno). O programa de termociclagem foi programado em uma etapa inicial de desnaturação a 95 °C por 3 minutos, seguida de 45 ciclos de amplificação, sendo 95 °C por 15 segundos (desnaturação) e 60 °C por 60 segundos (anelamento/extensão e aquisição de fluorescência).

A leitura dos sinais de fluorescência foi realizada ao final da etapa de 60 °C em cada ciclo, permitindo a quantificação da carga viral de CMV nas amostras analisadas com base na curva padrão estabelecida.

5.7 DOSAGEM DE CITOCINAS POR ELISA

O ELISA (Ensaio Imunoenzimático**)** foi realizado para quantificação das citocinas IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ e TNF, utilizando kits da (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) conforme as instruções do fabricante. As placas de 96 poços foram sensibilizadas com anticorpos de captura específicos, preparados em tampão carbonato, sendo adicionados 50 µL por poço. Os anticorpos foram diluídos de acordo com o fator estabelecido para cada citocina: IL-4 (1:250), IL-6 (1: 250), IL-10 (1: 250), IFN-γ (1: 250) e TNF (1: 250).

Após a adição, as placas foram seladas e mantidas em câmara úmida sob refrigeração a 4 °C por aproximadamente 18 horas (overnight) para permitir a adsorção dos anticorpos. No dia seguinte, as placas foram lavadas e bloqueadas com 200 µL de solução de PBS Tween 0,05% por poço, permanecendo em incubação por quatro horas à temperatura ambiente, com o objetivo de evitar ligações inespecíficas.

Em seguida, foram adicionadas as amostras de plasma e as soluções-padrão previamente preparadas em PBS contendo 1% de albumina sérica bovina (BSA), abrangendo as concentrações indicadas nos kits para construção da curva padrão. Para cada poço, foram adicionados 25 µL de PBS-BSA 1% e 25 µL de amostra ou padrão, mantendo os poços brancos apenas com tampão. As placas foram novamente incubadas overnight a 4 °C, permitindo a ligação das citocinas aos anticorpos de captura.

Após esse período, realizou-se a lavagem das placas com PBS-BSA 1% e adicionou-se o anticorpo de detecção, diluído conforme as instruções de cada kit. Em seguida, foi adicionado o conjugado enzimático (peroxidase), com novo período de incubação e posterior lavagem. Para a revelação, foram adicionados 50 µL do substrato cromogênico TMB em cada poço, mantendo-se as placas em ambiente escuro até o desenvolvimento da coloração azul.

A reação foi interrompida com 25 µL da solução de parada de ácido sulfúrico (1 N), resultando na mudança de coloração para amarelo. A leitura das absorbâncias foi realizada em leitor de microplacas EnSpire (PerkinElmer®) a 450 nm, com filtro de referência entre 620 e 650 nm. As concentrações de citocinas foram calculadas a partir das curvas padrão obtidas, expressas em pg/mL, considerando-se a média das amostras analisadas em duplicata.

5.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise estatística foi realizada utilizando-se os softwares JAMOVI (versão 2.3.28) para a análise descritiva dos dados e GraphPad Prism (versão 8.0, GraphPad Software Inc., San Diego, EUA).

Foi realizado teste de normalidade Shapiro-wilk. Quando a amostragem seguiu a distribuição normal, foi utilizado o teste t não pareado e o teste de correlação de Pearson. Para dados que seguiram a distribuição não normal foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney, e o teste de correlação de Spearman. Os dados foram apresentados em mediana e intervalos interquartis. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

6 RESULTADOS

6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Foram inicialmente obtidas 175 amostras para o desenvolvimento da pesquisa. Entretanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a verificação dos dados, 28 participantes não tinham dados demográficos e clínicos completos, 14 foram considerados indeterminados para contato prévio com o CMV (pela pesquisa de IgG anti CMV), portanto, 133 participantes foram incluídos nas análises finais. A análise descritiva foi realizada por meio do software JAMOVI (Tabela1).

A amostra foi composta por 56 participantes do sexo feminino e 77 do sexo masculino. A média de idade foi semelhante entre os grupos, sendo de 45,8 anos (DP = 12,08) para o sexo feminino e 46,0 anos (DP = 10,03) para o sexo masculino, com medianas de 48,0 e 47 anos, respectivamente.

Em relação ao tempo de diagnóstico de HIV, observou-se maior média entre as mulheres (15,2 anos; DP = 9,99; mediana = 14,0) quando comparadas aos homens (12,7 anos; DP = 11,19; mediana = 10,5).

Quanto aos parâmetros imunológicos, a contagem média de linfócitos T CD4+ foi de 735,5 células/mm³ (DP = 383,33; mediana = 754) no sexo feminino e 689,5 células/mm³ (DP = 638,31; mediana = 624) no sexo masculino. Para os linfócitos T CD8+, as mulheres apresentaram média de 990,3 células/mm³ (DP = 469,94; mediana = 1055,5), enquanto os homens apresentaram média de 832,3 células/mm³ (DP = 538,67; mediana = 835,5).

De modo geral, observa-se discreta variação entre os sexos nos parâmetros imunológicos e no tempo de diagnóstico.

	Gênero	N	Média	Mediana	Desvio-padrão
Idade	F	56	45.8	48.0	±12.08
	M	77	46.0	47	±10.03
Tempo de HIV/Anos	F	55	15.2	14.0	±9.99
	M	76	12.7	10.5	±11.19
CD4+	F	55	735.5	754	±383.33
	M	74	689.5	624.0	±638.31
CD8+	F	56	990.3	1055.5	±469.94
	M	76	832.3	835.5	±538.67

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos de pacientes infectados por HIV

Fonte: elaboração própria, 2026

6.2 DETECÇÃO DE ANTICORPOS IgG ESPECÍFICOS CONTRA CMV

Foi realizado o ELISA para detecção de anticorpos IgG específicos contra CMV nas amostras de plasma de 147 participantes, dos quais 133 tiveram resultados definidos e tinham dados demográficos e clínicos completos. O objetivo dessa análise foi verificar a exposição prévia ao vírus.

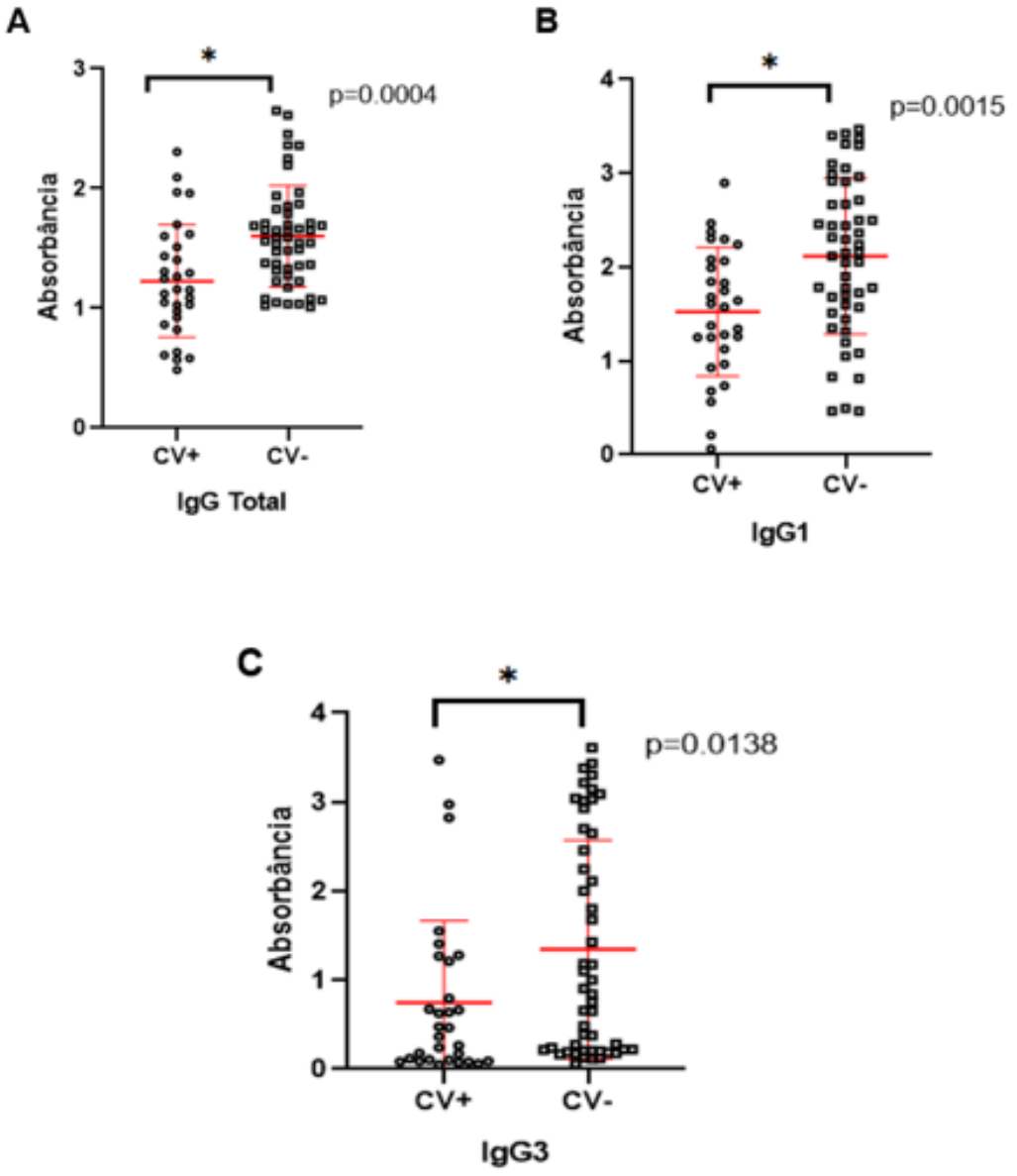
Dos 147 participantes avaliados, 80 (54,4%) apresentaram sorologia positiva para IgG anti-CMV, indicando contato prévio com o vírus. Resultados indeterminados foram observados em 14 (9,5%) amostras, enquanto 53 (36,1%) foram classificadas como negativas.

Após essa análise inicial, foi realizada a dosagem das subclasses IgG1 e IgG3 nos 80 participantes que foram positivos para IgG total anti-CMV, destes, 30 apresentavam carga viral detectável para HIV no momento da coleta, enquanto 50 apresentavam carga viral indetectável, conforme registros laboratoriais.

Para fins de análise comparativa, os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com o status da carga viral do HIV: CV+, composto por indivíduos com carga viral detectável (positiva), e CV-, composto por indivíduos com carga viral indetectável (negativa).

A análise comparativa entre os grupos CV+ e CV-, evidenciou diferenças estatisticamente significativas na resposta humoral anti-CMV. Observou-se que indivíduos com carga viral indetectável apresentaram maiores valores de absorbância para IgG total ($p = 0,0004$), IgG1 ($p = 0,0015$) e IgG3 ($p = 0,0138$), quando comparados aos participantes com carga viral detectável (Figura 3).

Figura 3- Comparação de IgG Total, IgG1 e IgG3 entre os grupos CV+ e CV-



Nota: Comparação entre os grupos carga viral positiva (CV+) e carga viral negativa (CV-) para HIV, em relação a IgG Total (A), IgG1 (B) e IgG3 (C). Os valores são expressos em absorbância. Cada ponto representa uma amostra, a linha horizontal representa a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney).

Fonte: elaboração própria, 2026

6.3 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL DO CMV

A qPCR foi empregada para investigar a presença do DNA do CMV nas amostras de plasma dos participantes. Nessa etapa, foram analisadas 80 amostras previamente positivas para IgG Total anti-CMV.

Os resultados indicaram que todas as 80 amostras apresentaram resultados indeterminados, não sendo detectado DNA viral em nenhuma delas. Esses achados sugerem que, embora os participantes apresentem soropositividade para o CMV, não havia replicação ativa do vírus nas amostras analisadas, o que é consistente com o estado de infecção latente.

6.4 PERFIL INFLAMATÓRIO

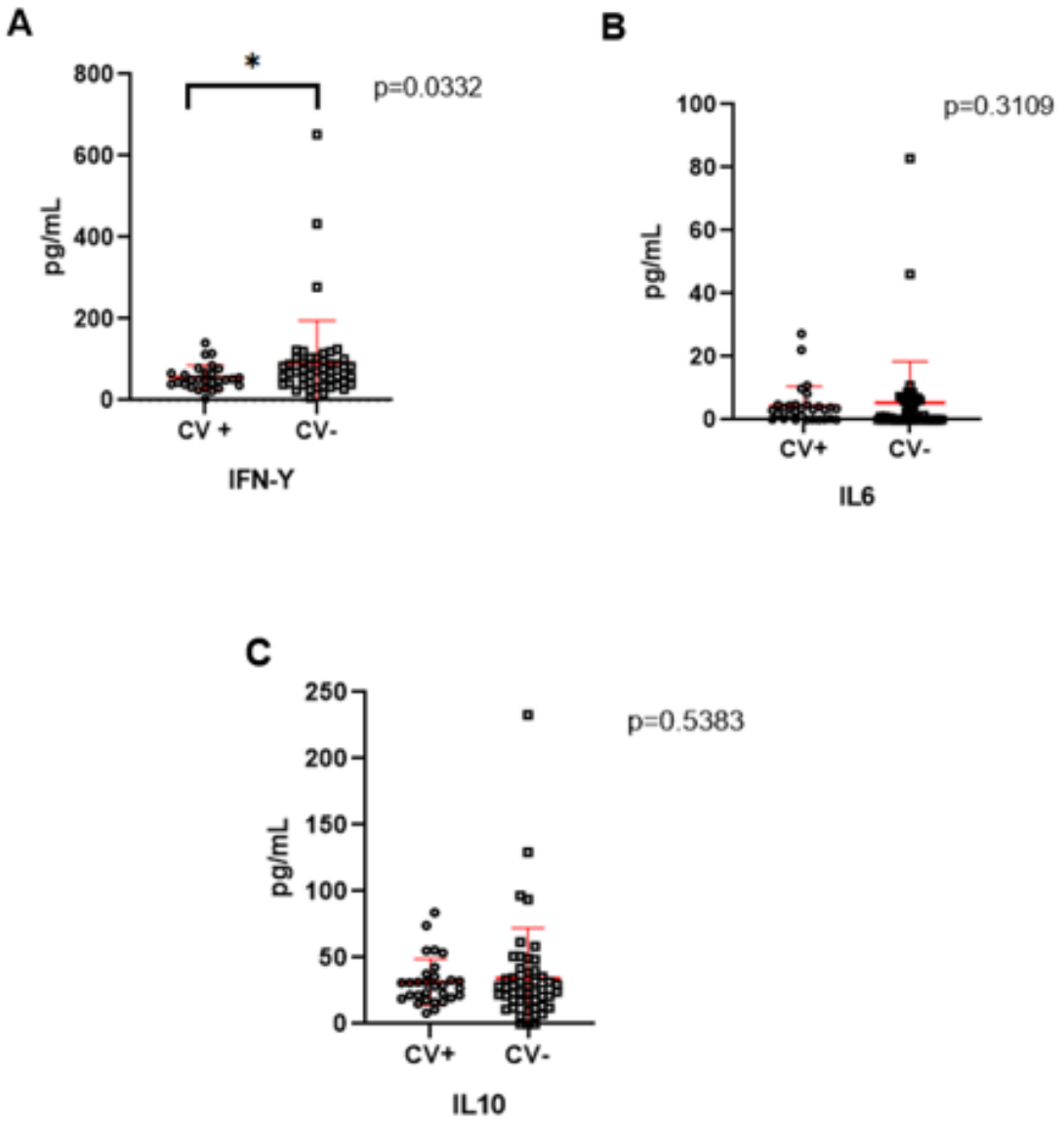
6.4.1 Citocinas segundo carga viral do HIV

As citocinas IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ e TNF foram dosadas em 80 amostras positivas para CMV. Entre as citocinas analisadas, IL-6, IL-10 e IFN-γ apresentaram níveis detectáveis na maioria das amostras, enquanto IL-4 e TNF foram detectadas apenas em um número reduzido de participantes.

A comparação das concentrações plasmáticas de citocinas entre os grupos CV+ (carga viral detectável) e CV- (carga viral indetectável) revelou diferenças seletivas entre os marcadores analisados. Observou-se aumento significativo dos níveis de IFN-γ no grupo com carga viral indetectável em comparação ao grupo com viremia detectável ($p = 0,0332$), sugerindo associação entre supressão viral e maior atividade de resposta imune do tipo Th1 (Figura 4).

Em contrapartida, não foram identificadas diferenças significativas nas concentrações de IL-6 ($p = 0,3109$) e IL-10 ($p = 0,5383$) entre os grupos, indicando que esses mediadores inflamatórios não apresentaram variação relacionada ao status de viremia pelo HIV na população estudada.

Figura 4- Avaliação dos níveis de IFN-γ, IL-6 e IL-10 segundo o status da carga viral do HIV



Nota: Comparação entre os grupos carga viral positiva (CV+) e carga viral negativa (CV-) para HIV, em relação a IFN-Y(A), IL-6 (B) e IL-10 (C). Os valores são expressos em pg/mL. Cada ponto representa uma amostra, a linha horizontal representa a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney).

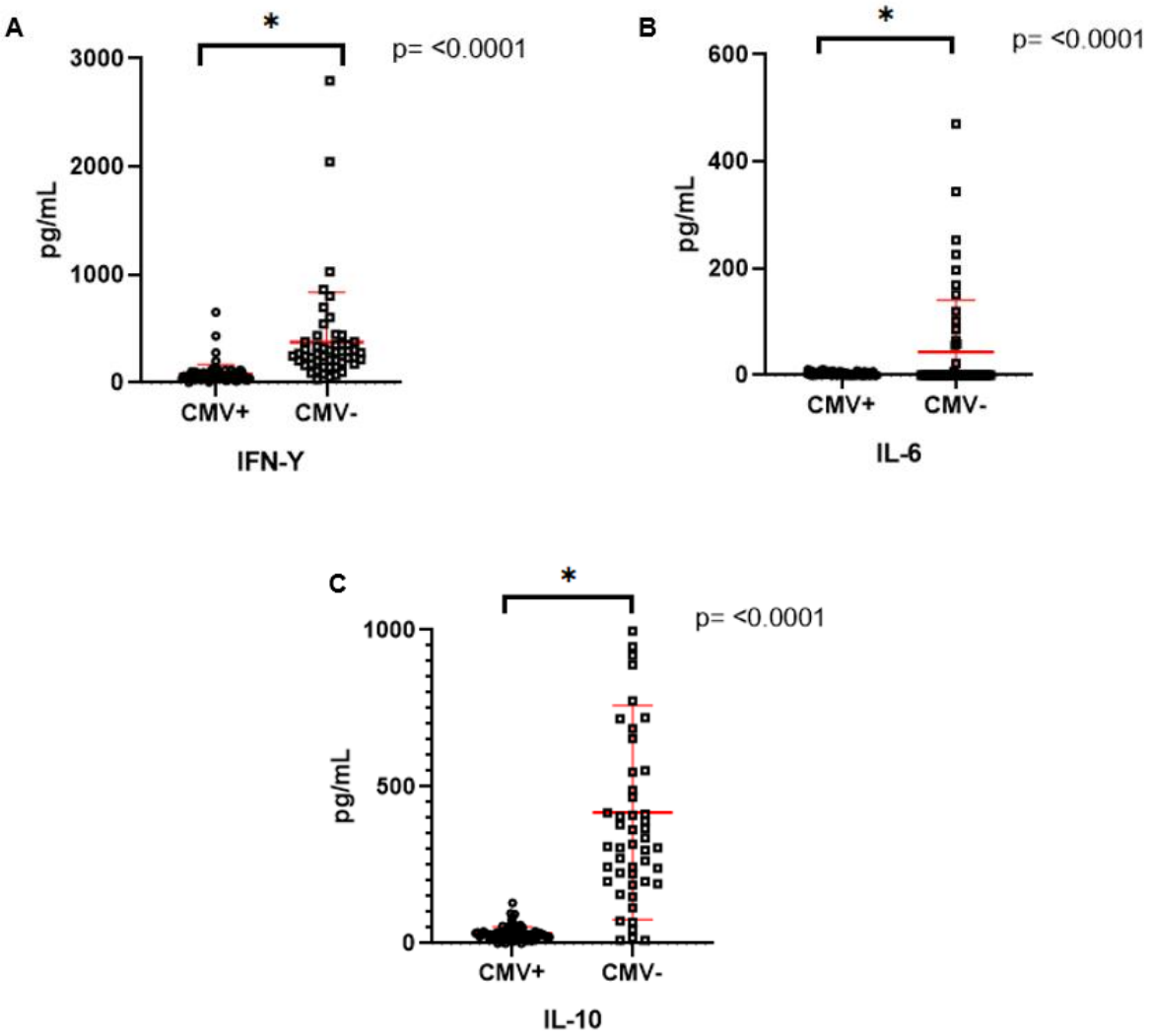
Fonte: elaboração própria, 2026

6.4.2 Citocinas segundo status sorológico para CMV

As concentrações plasmáticas das citocinas IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ e TNF foram avaliadas em 80 amostras soropositivas para CMV (CMV+) e em 53 amostras soronegativas (CMV-), as concentrações de IL-4 e TNF-α foram detectadas apenas em um número reduzido de participantes.

A análise comparativa evidenciou diferenças significativas entre os grupos para IFN-γ, IL-6 e IL-10. Observou-se que os indivíduos CMV- apresentaram concentrações mais elevadas de IFN-γ quando comparados aos participantes CMV+ ($p < 0,0001$). De forma semelhante, níveis mais altos de IL-6 ($p < 0,0001$) e IL-10 ($p < 0,0001$) também foram identificados no grupo CMV-, indicando um perfil inflamatório mais pronunciado nesses indivíduos (Figura 5).

Figura 5- Comparação entre indivíduos CMV positivos (CMV+) e CMV negativos (CMV–) em relação aos níveis plasmáticos de IFN-γ (A), IL-6 (B) e IL-10 (C)



Nota: Os valores são expressos em pg/mL. Cada ponto representa uma amostra individual. A linha horizontal indica a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$).

Fonte: elaboração própria, 2026

6.5 PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS CELULARES

6.5.1 Contagem de linfócitos T CD4^{+} e linfócitos T CD8^{+} segundo status sorológico do CMV

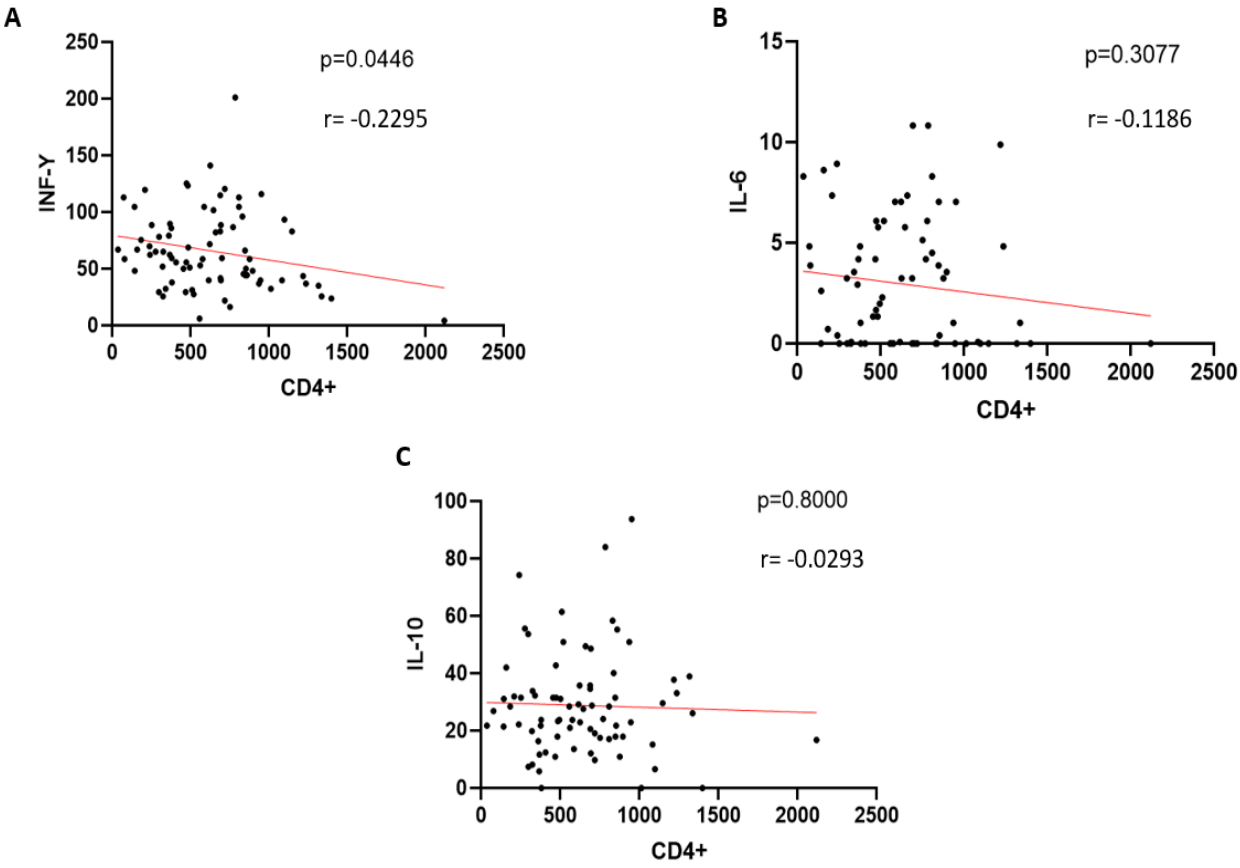
A análise de correlação conduzida com os 80 participantes positivos para CMV, demonstrou uma correlação negativa fraca, significativa entre a contagem de linfócitos T CD4+ e os níveis de IFN-γ (p = 0,0385) e (r= -0.2295). Observou-se que a maioria dos indivíduos com contagem de CD4+ superior a 500 células/mm³ apresentou valores reduzidos de IFN-γ, enquanto participantes com contagens mais baixas de CD4+ exibiram níveis mais elevados dessa citocina, indicando um estado inflamatório mais acentuado. Por outro lado, as correlações entre CD4+ e as citocinas IL-6 e IL-10 não mostraram diferenças significativas, sugerindo ausência de associação relevante entre essas variáveis no grupo avaliado (Figura 6).

Da mesma forma, foi realizada análise de correlação entre a contagem de linfócitos T CD4+ e as citocinas IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo soronegativo para CMV. Observou-se correlação positiva moderada e significativa entre CD4+ e IFN-γ (p = 0,0003; r = 0,5032), indicando que maiores contagens de linfócitos T CD4+ estiveram associadas a níveis mais elevados dessa citocina nesse grupo (Figura 7).

Em contraste, não foram identificadas correlações significativas entre CD4+ e IL-6 (p = 0,3785; r = 0,1300) ou entre CD4+ e IL-10 (p = 0,3277; r = 0,1443), sugerindo ausência de associação relevante entre essas variáveis no grupo CMV negativo (Figura 7).

Comparativamente, observa-se um comportamento distinto entre os grupos quanto à relação entre CD4+ e IFN-γ, com padrão inverso de associação no grupo CMV positivo, o que pode indicar diferenças na modulação da resposta imune conforme o status sorológico para CMV.

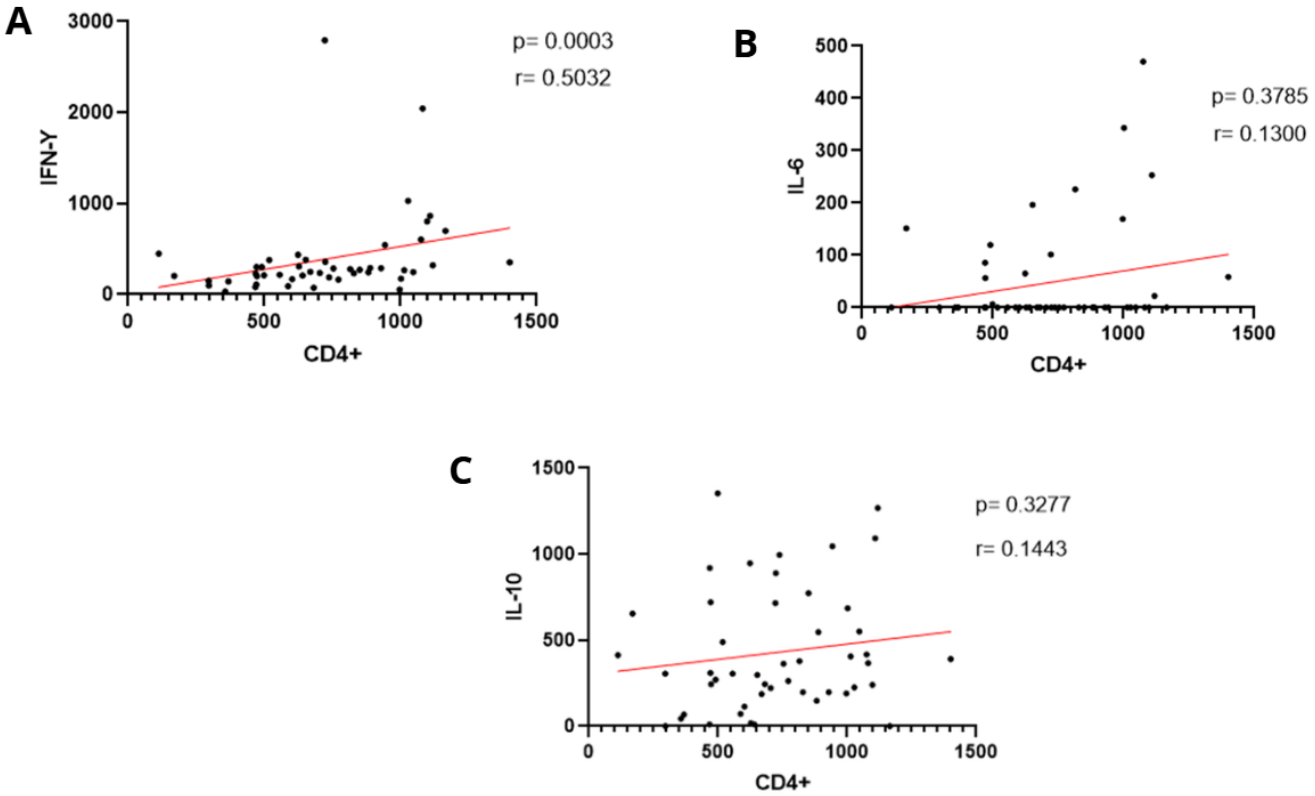
Figura 6- Análise de correlação entre CD4+ e IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo CMV+



Nota: Correlação entre os valores de linfócitos CD4+(células/mm³) e os valores de IFN-Y (A), IL-6 (B) e IL-10 (C) (*pg/mL). A linha vermelha representa o ajuste linear. O coeficiente de correlação (r) e o valor de p foram determinados pelo teste de Spearman. p < 0,05 indica correlação estatisticamente significativa.*

Fonte: elaboração própria, 2026

Figura 7- Análise de correlação entre CD4+ e IFN-γ, IL-6 e IL-10 do grupo CMV-



Nota: Correlação entre os valores de linfócitos CD4+(células/mm³) e os valores de IFN-Y (A), IL-6 (B) e IL-10 (C) (*pg/mL). A linha vermelha representa o ajuste linear. O coeficiente de correlação (r) e o valor de p foram determinados pelo teste de Spearman. p < 0,05 indica correlação estatisticamente significativa.*

Fonte: elaboração própria, 2026

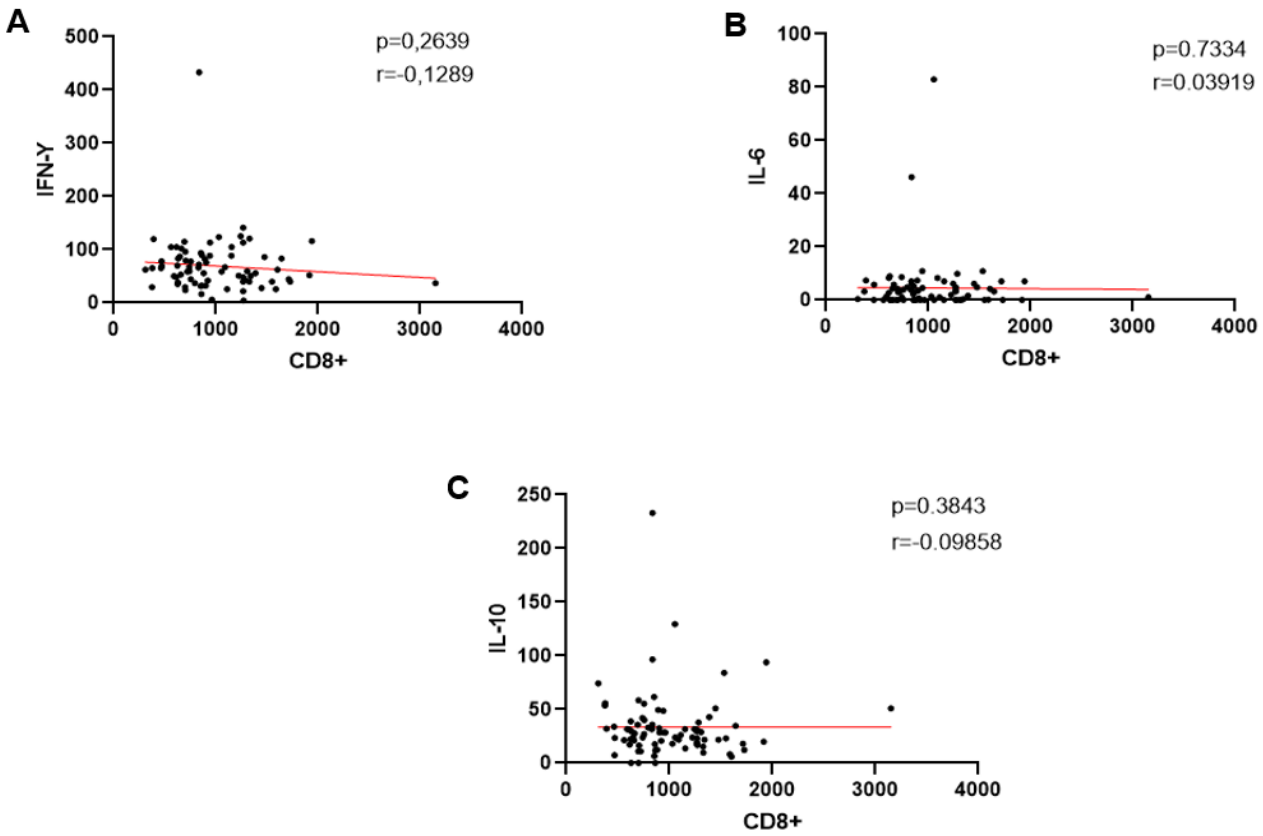
A análise de correlação entre linfócitos T CD8⁺ e as citocinas no grupo CMV+ não demonstrou associações significativas. Não foi observada correlação relevante entre CD8⁺ e IFN-γ (p = 0,2639), IL-6 (p = 0,7334) ou IL-10 (p = 0,3843), sendo identificadas apenas correlações fracas e sem significância estatística (Figura 8).

A análise de correlação no grupo CMV– não demonstrou associação significativa entre CD8⁺ e IFN-γ (p = 0,3573; r = 0,1818). Por outro lado, foram observadas correlações positivas e significativas entre CD8⁺ e IL-6 (p = 0,0185;

r = 0,3287) e entre $CD8^+$ e IL-10 (p = 0,0004; r = 0,4805). A associação com IL-6 foi classificada como fraca a moderada, enquanto a correlação com IL-10 apresentou magnitude moderada (Figura 9).

Esses resultados indicam que, no grupo soronegativo para CMV, maiores contagens de linfócitos T $CD8^+$ estiveram associadas a níveis mais elevados de citocinas inflamatórias, especialmente IL-10.

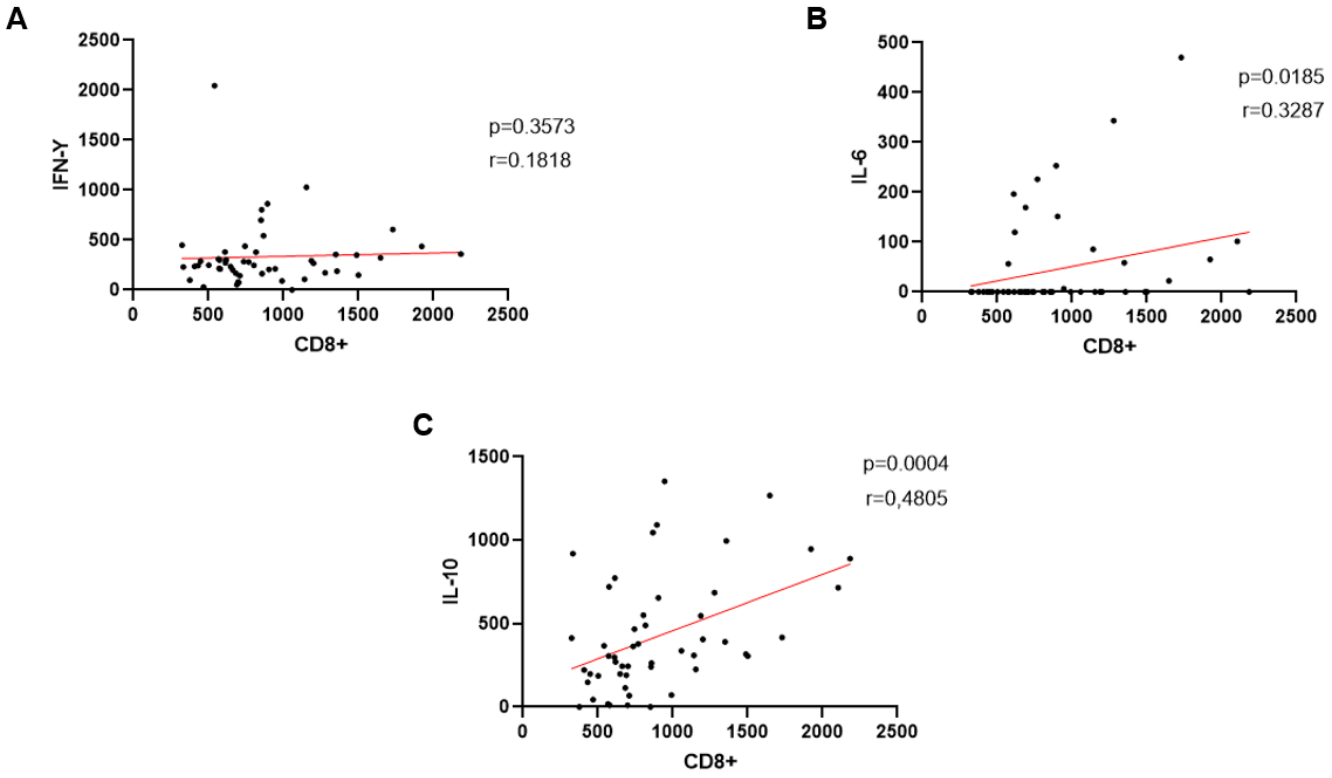
Figura 8- Análise de correlação entre linfócitos T CD8+, IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo CMV+



Nota: Correlação entre os valores de linfócitos T CD8+(células/mm^3) e os valores de IFN-Y (A), IL-6 (B) e IL-10 (C) (*pg/mL). A linha vermelha representa o ajuste linear. O coeficiente de correlação (r) e o valor de p foram determinados pelo teste de Spearman. p < 0,05 indica correlação estatisticamente significativa.*

Fonte: elaboração própria, 2026

Figura 9- Análise de correlação entre linfócitos T CD8+, IFN-γ, IL-6 e IL-10 no grupo CMV-



Nota: Correlação entre os valores de linfócitos T CD8+(células/mm³) e os valores de IFN-Y (A), IL-6 (B) e IL-10 (C) (*pg/mL). A linha vermelha representa o ajuste linear. O coeficiente de correlação (r) e o valor de p foram determinados pelo teste de Spearman. p < 0,05 indica correlação estatisticamente significativa.*

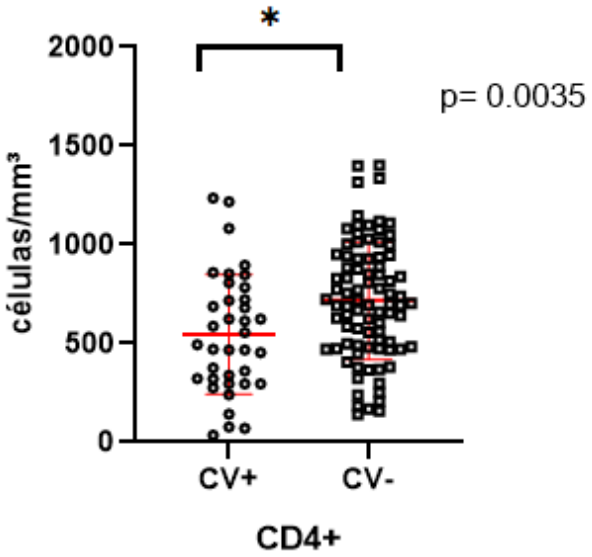
Fonte: elaboração própria, 2026

6.5.2 Correlação entre a contagem de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ segundo carga viral do HIV

A comparação das contagens de linfócitos T CD4⁺ entre os grupos com carga viral detectável (CV+) e indetectável (CV–) para o HIV demonstrou diferença significativa (p = 0,0035). Observou-se que indivíduos com carga viral indetectável apresentaram contagens mais elevadas de CD4⁺ quando comparados àqueles com viremia detectável (Figura 10).

Já a análise da comparação dos valores de linfócitos T CD8⁺ entre os grupos CV+ e CV– para HIV não mostrou diferença significativa (p= 0.1252) (Figura 11).

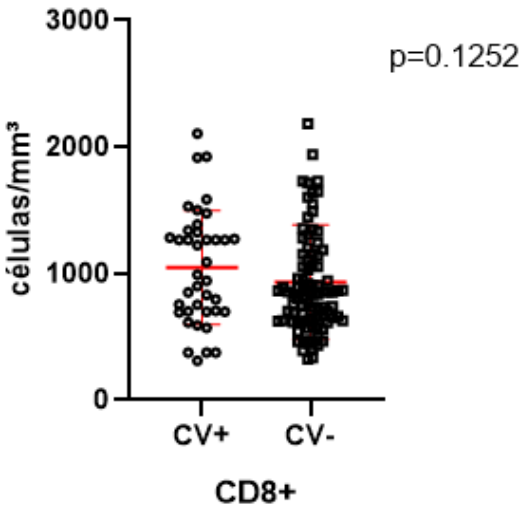
Figura 10- Comparação dos valores de $CD4^+$ entre indivíduos CV+ e CV– para HIV



Nota: Comparação dos valores de linfócitos $CD4^+$ entre os grupos carga viral positiva (CV+) e carga viral negativa (CV–) para HIV. Os valores são expressos em células/mm³. Cada ponto representa uma amostra, a linha horizontal representa a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney).

Fonte: elaboração própria, 2026

Figura 11- Comparação dos valores de $CD4^+$ entre indivíduos CV+ e CV– para HIV



Nota: Comparação dos valores de linfócitos $CD8^+$ entre os grupos carga viral positiva (CV+) e carga viral negativa (CV–) para HIV. Os valores são expressos em células/mm³. Cada ponto representa uma amostra, a linha horizontal representa a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney).

Fonte: elaboração própria, 2026

6.5.3 Comparação intragrupo linfócitos T $CD4^+$ versus linfócitos T $CD8^+$

A comparação das contagens de linfócitos T $CD4^+$ entre os grupos soropositivo (CMV+) e soronegativo (CMV–) para CMV demonstrou diferença significativa entre os grupos (p = 0,0382). Observou-se que os indivíduos CMV– apresentaram valores mais elevados de $CD4^+$ quando comparados aos participantes CMV+.

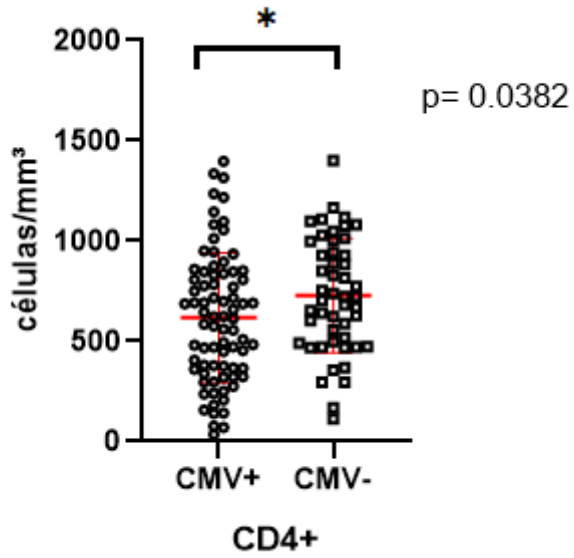
A distribuição dos dados indica que o grupo CMV+ concentrou maior número de indivíduos com contagens mais baixas de $CD4^+$, enquanto o grupo CMV– apresentou maior frequência de valores elevados. Esses resultados sugerem associação entre a soronegatividade para CMV e maiores níveis de $CD4^+$ na amostra estudada (Figura 12).

A análise das contagens de linfócitos T $CD8^+$ entre os grupos CMV+ e CMV– não demonstrou diferença significativa (p = 0,1069). Embora o grupo

CMV+ tenha apresentado tendência a valores medianos ligeiramente superiores quando comparado ao grupo CMV–, a distribuição dos dados mostrou ampla sobreposição entre os grupos (Figura 13).

Observou-se considerável variabilidade nas contagens de $CD8^+$ em ambos os grupos, com presença de valores elevados tanto entre indivíduos CMV+ quanto CMV–. Esses achados indicam que, na presente amostra, a soropositividade para CMV não esteve associada a diferenças significativas nos níveis de linfócitos T $CD8^+$.

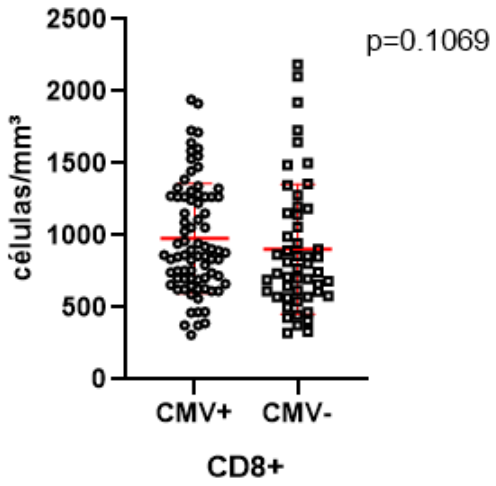
Figura 12- Comparação entre os grupos CMV + e CMV- em relação aos valores de CD4+



Nota: Comparação dos valores de linfócitos $CD4^+$ entre os grupos *soropositivo* (CMV+) e soronegativo (CMV–) para CMV. Os valores são expressos em células/mm³. Cada ponto representa uma amostra, a linha horizontal representa a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney).

Fonte: elaboração própria, 2026

Figura 13- Comparação entre os grupos CMV + e CMV- em relação aos valores de CD8+



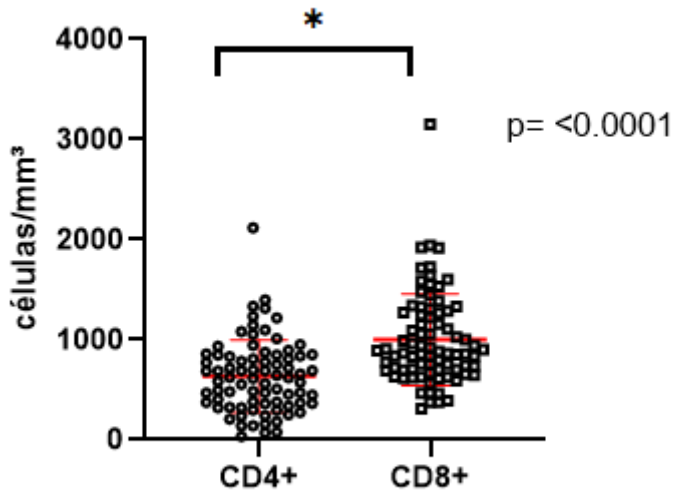
Nota: Comparação dos valores de linfócitos CD8⁺ entre os grupos *soropositivo* (CMV+) e soronegativo (CMV–) para CMV. Os valores são expressos em células/mm³. Cada ponto representa uma amostra, a linha horizontal representa a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney).

Fonte: elaboração própria, 2026

A comparação das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ foi realizada entre os participantes soropositivos para CMV. Observou-se diferença significativa entre as populações celulares avaliadas ($p < 0,0001$), conforme teste de Mann-Whitney.

Os indivíduos apresentaram contagens significativamente mais elevadas de linfócitos T CD8+ quando comparadas às de linfócitos T CD4+. A distribuição dos valores demonstrou maior concentração de células CD8+ e maior dispersão dos dados nesse grupo, enquanto as contagens de CD4+ apresentaram valores relativamente inferiores (Figura 14).

Figura 14- Comparação das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ em participantes soropositivos para CMV

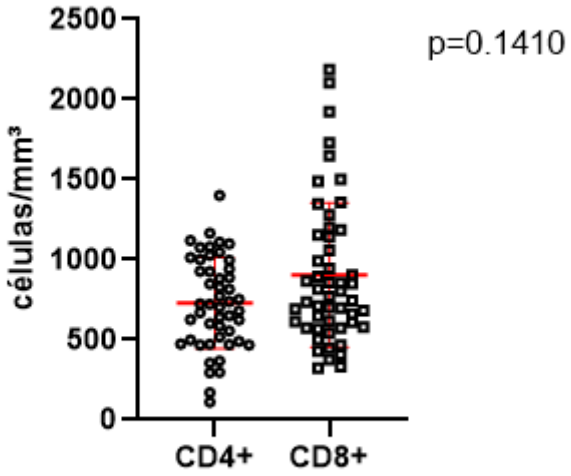


Nota: Os valores são expressos em células/mm³. Cada ponto representa uma amostra individual. A linha horizontal indica a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$).

Fonte: elaboração própria, 2026

A comparação das contagens de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ em participantes soronegativos para CMV não demonstrou diferença significativa ($p = 0,1410$). Embora o grupo $CD8^+$ apresente tendência a valores medianos ligeiramente superiores em relação ao grupo $CD4^+$, observa-se ampla sobreposição entre as distribuições (Figura 15).

Figura 15- Comparação das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ em participantes soronegativos para CMV



Nota: Os valores são expressos em células/mm³. Cada ponto representa uma amostra individual. A linha horizontal indica a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. * indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney; p < 0,05).

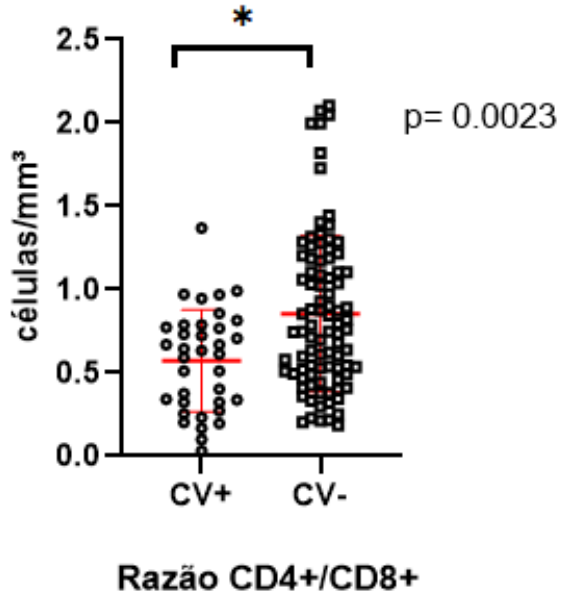
Fonte: elaboração própria, 2026

6.6 Perfil imunológico baseado na razão $CD4^+/CD8^+$

A comparação da razão $CD4^+/CD8^+$ entre indivíduos com HIV detectável (CV+) e indetectável (CV-) demonstrou diferença significativa (p = 0,0023). Observa-se que o grupo com carga viral indetectável apresentou valores medianos mais elevados da razão $CD4^+/CD8^+$ em relação ao grupo com HIV detectável (Figura 16).

A comparação da razão $CD4^+/CD8^+$ entre os grupos CMV positivo (CMV+) e CMV negativo (CMV–) demonstrou diferença e significativa (p = 0,0002). Observa-se que os indivíduos CMV– apresentaram valores medianos mais elevados da razão $CD4^+/CD8^+$ quando comparados aos indivíduos CMV+ (Figura 17).

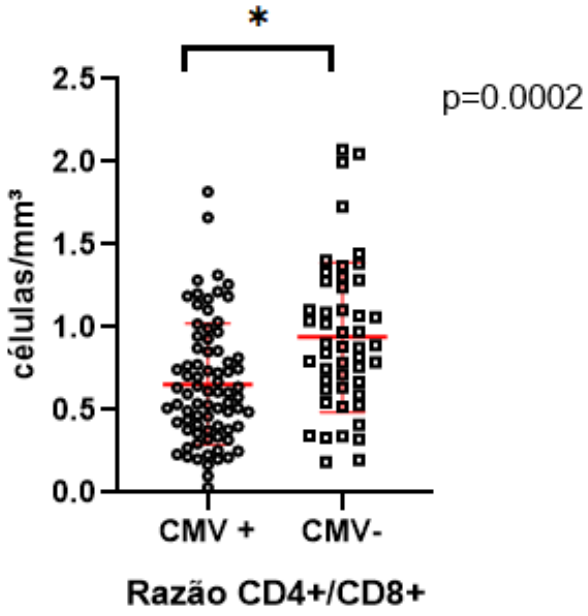
Figura 16- Comparação entre a razão CD4/CD8 e HIV detectável × indetectável



Nota: Cada ponto representa uma amostra individual. A linha horizontal indica a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, não sendo observada diferença estatisticamente significativa (p > 0,05).

Fonte: elaboração própria, 2026

Figura 17- Comparação entre a razão CD4/CD8 e CMV positivo × negativo



Nota: Cada ponto representa uma amostra individual. A linha horizontal indica a mediana e a linha vertical o intervalo interquartil. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, não sendo observada diferença estatisticamente significativa (p > 0,05).

Fonte: elaboração própria, 2026

7 DISCUSSÃO

A coinfecção pelo CMV em pessoas vivendo com HIV representa um importante desafio clínico e imunológico, uma vez que o CMV é um vírus latente capaz de promover ativação imune crônica, mesmo na presença de terapia antirretroviral eficaz. Diferentemente de outras infecções oportunistas, o CMV persiste no organismo e pode sofrer reativações subclínicas, contribuindo para inflamação sistêmica, imunossenescência e recuperação imunológica incompleta (Christensen-Quick *et al*. 2019; Heath *et al*., 2018).

Nesse contexto, compreender a interação entre HIV e CMV torna-se fundamental, especialmente no cenário atual, em que a supressão viral do HIV é amplamente alcançada, mas alterações imunológicas persistem. Embora

diversos estudos tenham investigado a soroprevalência do CMV e seus impactos clínicos, ainda são limitados os dados que avaliam simultaneamente a resposta humoral específica (incluindo subclasses de IgG), a produção de citocinas e os parâmetros imunológicos em indivíduos em terapia antirretroviral (Ramendra *et al*.,2020; Quisias *et al*., 2025).

A amostra do presente estudo foi composta por 133 pessoas vivendo com HIV (PVHIV), com distribuição de 58% do sexo masculino e 42% do sexo feminino, e média de idade de aproximadamente 46 anos para ambos os sexos. Essa distribuição demográfica é consistente com dados epidemiológicos globais que demonstram predominância masculina entre PVHIV, embora a proporção de mulheres na presente amostra seja superior à observada em algumas coortes de países desenvolvidos, onde homens representam até 77-81% dos casos (Sullivan *et al*., 2021).

A média de idade observada reflete o envelhecimento da população vivendo com HIV, fenômeno bem documentado na literatura, com estudos demonstrando que mais de 50% das PVHIV têm idade superior a 45 anos, e essa proporção continua aumentando devido ao sucesso da terapia antirretroviral (TARV) (Sullivan *et al*., 2021).

No presente estudo, observou-se que o tempo médio de diagnóstico do HIV foi maior entre as mulheres (15,2 anos) em comparação aos homens (12,7 anos), indicando maior tempo de convivência com a infecção nesse grupo. Esse achado pode estar relacionado tanto à aquisição mais precoce da infecção quanto a melhores taxas de adesão ao tratamento e maior sobrevida entre mulheres, o que favorece um acompanhamento clínico mais prolongado (Mody *et al*., 2023; Maman *et al*., 2012).

Em relação aos parâmetros imunológicos, as contagens de linfócitos T $CD4^+$ foram elevadas em ambos os grupos, sugerindo adequada reconstituição imunológica na população estudada. Esse resultado indica que a maioria dos participantes apresenta bom controle da infecção pelo HIV, compatível com o uso efetivo da terapia antirretroviral, o que está de acordo com a literatura que

aponta níveis superiores a 500 células/mm³ como indicativos de resposta imunológica satisfatória (Mutoh *et al*., 2018).

Por outro lado, as contagens de linfócitos T $CD8^+$ permaneceram elevadas, mesmo na presença de boa recuperação de $CD4^+$. Esse padrão sugere a persistência de ativação imune crônica, característica comum em pessoas vivendo com HIV, mesmo sob supressão viral. No contexto deste estudo, esse achado pode refletir estímulos antigênicos contínuos, possivelmente associados a infecções latentes como o CMV (Gras *et al*., 2019; Ron *et al*., 2023).

Em conjunto, esses resultados indicam que, embora a população apresente adequada reconstituição imunológica, ainda há evidências de ativação imune persistente, reforçando a importância de fatores moduladores, como a coinfecção pelo CMV, na dinâmica do sistema imune.

Nesse contexto, a análise da soroprevalência de CMV na população avaliada torna-se particularmente relevante. Observou-se uma soroprevalência de 54,4% para IgG anti-CMV, valor inferior ao esperado para pessoas vivendo com HIV. Esse achado chama atenção, uma vez que a literatura descreve prevalências geralmente superiores a 80% nessa população (Quisias *et al*., 2025; Fougère *et al*. 2025)

Essa menor soroprevalência pode refletir características específicas do grupo analisado, incluindo fatores sociodemográficos, padrões de exposição ao vírus e aspectos relacionados ao acompanhamento clínico. Além disso, critérios metodológicos adotados, como a exclusão de amostras indeterminadas, também podem ter influenciado essa estimativa.

Outro achado importante foi a observação de que indivíduos com carga viral indetectável para o HIV apresentaram níveis mais elevados de IgG total anti-CMV e de suas subclasses IgG1 e IgG3, quando comparados àqueles com viremia detectável. Esse resultado sugere que o controle virológico do HIV está associado a uma resposta humoral mais preservada e funcional contra o CMV.

A avaliação das subclasses IgG1 e IgG3 permitiu aprofundar essa análise, uma vez que essas imunoglobulinas estão diretamente relacionadas à efetividade da resposta antiviral. Ambas apresentam alta capacidade de ativação do sistema complemento e elevada afinidade por receptores Fc em células efetoras, favorecendo mecanismos como opsonização e citotoxicidade celular dependente de anticorpos (De Taeye *et al*., 2020).

Esse padrão pode ser explicado pela recuperação da função imunológica promovida pela terapia antirretroviral, especialmente das células T $CD4^+$, que desempenham papel fundamental na ativação de células B e na produção de anticorpos. Assim, indivíduos com supressão viral tendem a apresentar melhor manutenção da imunidade específica contra infecções latentes.

Esses achados estão em consonância com estudos prévios que demonstram que pacientes com melhor resposta imunológica ao tratamento apresentam maior controle da infecção latente por CMV (Temereanca *et al*., 2025). O aumento dessas subclasses nos indivíduos com carga viral do HIV indetectável sugere não apenas maior produção de anticorpos, mas uma resposta imune de melhor qualidade (Gómez-Mora *et al*. 2017).

Trabalhos recentes reforçam que pessoas vivendo com HIV com supressão viral apresentam respostas humorais mais robustas às infecções crônicas, incluindo CMV, quando comparadas àquelas com viremia persistente (Moshomo *et al*., 2024; Schittman & Hunt, 2021).

Em relação à avaliação da replicação viral do CMV, a análise por qPCR demonstrou ausência de detecção de DNA viral em todas as amostras, indicando que não havia replicação ativa no momento da coleta. Considerando que os participantes apresentavam soropositividade para IgG anti-CMV, esse achado sugere que a infecção encontrava-se em fase latente, sob controle imunológico.

Esse resultado pode ser atribuído ao efeito da terapia antirretroviral, uma vez que a supressão da replicação do HIV está associada à recuperação da função imune e ao controle de infecções oportunistas. De fato, estudos mostram que, embora a viremia por CMV possa ser detectada mesmo em indivíduos em

TARV, há uma redução progressiva da replicação viral após o início do tratamento (Christensen-Quick *et al*., 2019; Gianella *et al*., 2016).

A presença de viremia por CMV está diretamente relacionada ao grau de imunossupressão, sendo mais frequente em indivíduos com baixa contagem de $CD4^+$ e alta carga viral do HIV. Dados de ensaios clínicos demonstram que essa prevalência pode variar de 0% a 26%, reduzindo significativamente após o início da TARV (Levi *et al*., 2022). Nesse sentido, o controle virológico e a reconstituição imunológica são fatores-chave para a supressão da replicação do CMV (Levi e Molina, 2023).

Ainda assim, episódios de replicação subclínica podem ocorrer e têm sido associados à ativação imune residual. Dessa forma, a negatividade observada neste estudo pode indicar um momento de baixa ou ausente reativação viral, compatível com o controle imunológico proporcionado pela TARV, embora não exclua a possibilidade de replicação intermitente não capturada no ponto temporal avaliado.

No que se refere à resposta inflamatória, observou-se aumento significativo de IFN-γ nos indivíduos com carga viral indetectável, sugerindo que a supressão do HIV está associada a maior atividade da resposta imune do tipo Th1. Esse achado indica que o controle virológico favorece a recuperação funcional das células T $CD4^+$, que passam a produzir de forma mais eficiente citocinas antivirais importantes para o controle de infecções latentes, como o CMV.

Esse resultado está em concordância com estudos que demonstram que células T $CD4^+$ específicas para CMV produzem predominantemente IFN-γ, e que a intensidade dessa produção está inversamente associada à carga viral do HIV (Olvera-García *et al*., 2014; Eller *et al*., 2012), reforçando a relação entre controle viral e restauração da função imunológica.

Em contraste, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de IL-6 e IL-10 entre os grupos com carga viral detectável e indetectável, indicando que esses mediadores não variaram conforme o status de viremia pelo

HIV. Esse achado sugere que essas citocinas podem estar mais relacionadas a outros fatores, como inflamação sistêmica ou estágio clínico da infecção, do que propriamente ao controle virológico, conforme já descrito na literatura (Lurain *et al*., 2015; De Medeiros *et al*., 2016).

Outro resultado relevante foi a observação de níveis significativamente mais elevados de IFN-γ, IL-6 e IL-10 em indivíduos soronegativos para CMV quando comparados aos soropositivos. Embora esse achado possa parecer contraditório à primeira vista, considerando a associação do CMV com inflamação crônica, ele pode ser explicado por alterações funcionais induzidas pela infecção persistente.

A infecção crônica pelo CMV está associada à ativação imune contínua, exaustão e senescência de células T, o que pode comprometer sua capacidade funcional ao longo do tempo (Gómez-Mora et al., 2017; Pera et al., 2016). Estudos demonstram que níveis elevados de IgG anti-CMV estão relacionados a maior ativação imune e aumento da morte de células T $CD4^+$, além da expansão de subpopulações altamente diferenciadas com características de senescência.

Nesse contexto, é possível que indivíduos CMV-positivos apresentem redução progressiva da capacidade de produção de citocinas, enquanto, na ausência dessa estimulação antigênica crônica, indivíduos CMV-negativos mantenham uma resposta imune mais funcional e eficiente.

Dessa forma, os maiores níveis de IFN-γ, IL-6 e IL-10 observados nos indivíduos CMV negativos podem refletir um sistema imune mais funcional, enquanto a infecção crônica pelo CMV pode modular e, em determinados contextos, limitar essa resposta.

Ao analisar a relação entre linfócitos T $CD4^+$ e IFN-γ, foram identificados padrões distintos de associação de acordo com o status sorológico para CMV. No grupo CMV-positivo, observou-se uma correlação inversa, na qual menores contagens de $CD4^+$ estiveram associadas a níveis mais elevados de IFN-γ. Em

contraste, no grupo CMV-negativo, a relação foi direta, com maiores contagens de $CD4^+$ associadas a maiores níveis dessa citocina.

Esse comportamento oposto sugere que a presença do CMV modula de forma diferenciada a dinâmica da resposta imune. No contexto da coinfecção, a estimulação antigênica crônica pode induzir um perfil funcional de células T $CD4^+$ predominantemente produtor de IFN-γ, frequentemente associado à redução da capacidade proliferativa e à menor produção de IL-2, o que compromete a manutenção dessas células ao longo do tempo (Olvera-García *et al*., 2014).

Dessa forma, os níveis mais elevados de IFN-γ observados em indivíduos com menor contagem de $CD4^+$ no grupo CMV-positivo podem refletir um mecanismo compensatório frente à ativação imune persistente ou à possível replicação viral subclínica. Esse achado dialoga com evidências de que a resposta específica ao CMV pode se manter elevada mesmo em cenários de imunossupressão, embora com alterações funcionais (Aichelburg *et al*., 2015).

Por outro lado, no grupo CMV-negativo, a correlação positiva entre $CD4^+$ e IFN-γ sugere uma resposta imune mais preservada, na qual a produção dessa citocina acompanha diretamente a disponibilidade de células T auxiliares. Esse padrão indica maior funcionalidade imunológica na ausência da estimulação antigênica crônica induzida pelo CMV.

Em relação às demais citocinas, não foram observadas correlações significativas entre $CD4^+$ e IL-6 ou IL-10 em nenhum dos grupos, indicando que esses mediadores são regulados por mecanismos parcialmente independentes da contagem de linfócitos T auxiliares. Esse resultado está em concordância com estudos que demonstram maior influência da carga viral do HIV e da translocação microbiana sobre esses marcadores inflamatórios (Ramendra *et al*., 2020; Brockman *et al*., 2009).

Em relação às associações envolvendo linfócitos T $CD8^+$, observou-se ausência de correlação entre essas células e as citocinas avaliadas no grupo CMV-positivo. Esse achado pode estar relacionado à expansão clonal de células T $CD8^+$ específicas para CMV, frequentemente com fenótipo senescente e

capacidade funcional reduzida. Nesses casos, há dissociação entre a expansão celular e a produção de citocinas, o que pode explicar a ausência de associação observada (Heath *et al*., 2018; Veel *et al*., 2018; Ballegaard *et al*., 2018).

Em contraste, no grupo CMV-negativo, foram identificadas correlações positivas entre $CD8^+$ e IL-10, bem como entre $CD8^+$ e IL-6. A associação com IL-10 sugere a participação de subpopulações regulatórias de células T $CD8^+$, capazes de modular a resposta imune por meio da produção dessa citocina (Clutton *et al*., 2013; Elrefaei *et al*., 2006).

Já a correlação com IL-6 pode refletir ativação imune relacionada ao próprio HIV, uma vez que essa citocina está associada à inflamação sistêmica e à translocação microbiana (Ramendra *et al*., 2020). Em conjunto, esses achados indicam que, na ausência da coinfecção pelo CMV, a relação entre $CD8^+$ e mediadores inflamatórios pode refletir de forma mais direta a dinâmica imunológica associada ao HIV.

Ao considerar o impacto da carga viral do HIV, observou-se que indivíduos com carga viral indetectável apresentaram maiores contagens de linfócitos T $CD4^+$, reforçando a associação entre supressão virológica e reconstituição imunológica. Esse padrão é amplamente descrito na literatura, que demonstra aumento progressivo de $CD4^+$ ao longo do tempo em indivíduos sob terapia antirretroviral eficaz (Mocroft *et al*., 2007; Office of AIDS Research Advisory Council, 2024).

Em contrapartida, as contagens de $CD8^+$ não diferiram significativamente entre indivíduos com carga viral detectável e indetectável, sugerindo manutenção de ativação imune crônica residual, mesmo em contexto de supressão viral (Battegay *et al*., 2006; Serrano-Villar *et al*., 2020).

Embora não tenham sido observadas diferenças significativas nas contagens de $CD8^+$ entre CMV-positivos e negativos, a infecção crônica pelo CMV está associada à expansão de células T $CD8^+$ altamente diferenciadas e com características de senescência. Esse fenômeno pode contribuir para a variabilidade nas contagens absolutas e para a manutenção de um estado de

ativação imune persistente, mesmo sem alterações quantitativas evidentes (Heath *et al*., 2018; Veel *et al*., 2018; Ballegaard *et al*., 2018).

Um achado particularmente relevante deste estudo foi a redução da relação CD4/CD8 nos indivíduos CMV-positivos, caracterizada pelo predomínio de células $CD8^+$. Esse padrão é consistente com estudos que demonstram que a soropositividade para CMV está negativamente associada à normalização da razão CD4/CD8 em pacientes com HIV sob TARV supressiva (Poizot-Martin *et al*., 2016).

Smith *et al*. (2016) também observaram que a replicação subclínica do CMV durante a infecção pelo HIV está associada a menores razões CD4/CD8, efeito mediado principalmente por contagens mais elevadas de $CD8^+$. Esses achados sugerem que a coinfecção pelo CMV favorece expansão persistente de células T $CD8^+$, contribuindo para manutenção de desequilíbrio imunológico.

De forma consistente, a razão CD4/CD8 foi significativamente maior em indivíduos com carga viral indetectável e em participantes CMV-negativos, reforçando que tanto o controle virológico do HIV quanto a ausência de coinfecção pelo CMV favorecem a restauração do equilíbrio imunológico. Evidências longitudinais indicam que muitos indivíduos atingem contagens adequadas de $CD4^+$ durante TARV, mas permanecem com razão CD4/CD8 reduzida por longos períodos (Milanés-Guisado *et al*., 2018).

Al-Yasiri et al. (2026) demonstraram que a coinfecção pelo CMV é fator independente associado à menor recuperação da razão CD4/CD8 ao longo de dez anos de seguimento, enquanto Quisias *et al*. (2025) confirmaram que a soronegatividade para CMV está associada a maior probabilidade de normalização dessa razão.

Adicionalmente, a literatura demonstra que uma baixa razão CD4/CD8 está associada à ativação imune crônica e a maior risco de eventos clínicos não relacionados à AIDS (Ron *et al.*, 2023). Garrido-Rodríguez *et al*. (2025) observaram que indivíduos com baixa razão CD4/CD8, mesmo com recuperação adequada de $CD4^+$, apresentam alterações metabólicas em células T $CD8^+$ e

maior reservatório viral em células $CD4^+$, sugerindo que a razão reduzida reflete disfunção imunológica persistente.

De forma inesperada, observou-se que indivíduos soronegativos para CMV apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas de IFN-γ, IL-6 e IL-10 quando comparados aos soropositivos. Esse achado contraria o que é amplamente descrito na literatura, na qual a coinfecção pelo CMV é consistentemente associada a maior ativação imune e aumento de marcadores inflamatórios em pessoas vivendo com HIV.

Estudos prévios demonstram que a soropositividade para CMV está relacionada a inflamação sistêmica persistente, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de ativação imune. Ramendra *et al*. (2020) associaram o CMV a maior dano epitelial intestinal e translocação microbiana, enquanto Heath *et al*. (2018) e Vita *et al*. (2017) relataram elevação de IL-6, TNF-α, proteína C-reativa e sCD163 em indivíduos coinfectados. Em conjunto, esses achados sustentam o papel do CMV como amplificador da inflamação crônica.

No entanto, os resultados observados sugerem que, em determinados contextos, a infecção crônica pelo CMV pode estar associada a alterações funcionais do sistema imune que impactam a produção de citocinas. A expansão de células T específicas para CMV está frequentemente relacionada a um fenótipo senescente e funcionalmente comprometido. Ballegaard *et al*. (2018) demonstraram que o aumento dessas células está associado à senescência imunológica, sem necessariamente resultar em maior produção de citocinas inflamatórias circulantes.

De forma complementar, evidências indicam que células T $CD8^+$ específicas para CMV apresentam encurtamento de telômeros e redução da capacidade proliferativa, características associadas à senescência replicativa (Heath *et al*., 2018). Esse perfil pode limitar a capacidade funcional dessas células, incluindo a produção de citocinas, o que pode explicar os níveis mais baixos observados no grupo CMV-positivo.

Nesse sentido, os maiores níveis de citocinas no grupo CMV-negativo podem refletir uma resposta imune mais preservada e funcional, enquanto a infecção crônica pelo CMV pode, ao longo do tempo, modular negativamente essa resposta, reduzindo sua intensidade sistêmica.

Outro aspecto relevante é que todos os participantes CMV+ deste estudo apresentaram qPCR negativa para DNA de CMV, indicando ausência de replicação viral ativa. Christensen-Quick *et al*. (2019) demonstraram que a presença de DNA detectável de CMV está associada a maior ativação de células T $CD4^+$, enquanto a ausência de replicação pode refletir controle imunológico mais estável, com menor estimulação antigênica contínua. Assim, os níveis reduzidos de citocinas no grupo CMV+ podem refletir um estado de latência viral controlada, e não necessariamente ausência de impacto imunológico.

Por outro lado, os níveis mais elevados de citocinas no grupo CMV– podem indicar uma resposta imune mais funcional e preservada. Gómez-Mora *et al*. (2017) demonstraram que níveis elevados de IgG anti-CMV estão associados a maior ativação imune e morte de células T $CD4^+$, sugerindo que a coinfecção pode comprometer a capacidade funcional do sistema imune ao longo do tempo. Nesse contexto, a ausência de CMV poderia estar relacionada à manutenção de maior competência imunológica e maior capacidade de produção de citocinas.

Além disso, a elevação concomitante de IL-10 no grupo CMV– pode representar um mecanismo regulatório compensatório. A IL-10 atua como citocina imunorregulatória, limitando respostas inflamatórias excessivas. Sua associação com níveis elevados de IFN-γ e IL-6 pode refletir um sistema imune funcionalmente ativo, capaz de modular a própria resposta inflamatória.

Por fim, a relação entre CMV e inflamação é reconhecidamente complexa e dependente do contexto clínico. Margolick *et al*. (2018) demonstraram que as proporções de células T responsivas ao CMV correlacionam-se com marcadores inflamatórios de forma variável, dependendo do status de HIV e das características dos participantes. Zanella *et al*. (2021), em estudo longitudinal, observaram que a influência do CMV sobre marcadores inflamatórios como

sCD163 e IL-6 varia ao longo do tempo e conforme o tratamento antirretroviral. Esses dados reforçam que o impacto do CMV sobre a inflamação em pessoas vivendo com HIV é dinâmico e pode depender do estágio da infecção, do grau de reconstituição imunológica e da presença ou ausência de replicação viral ativa.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a controle virológico do HIV está associado a melhor reconstituição imunológica, evidenciada por maiores contagens de $CD4^+$, maior razão CD4/CD8 e resposta humoral mais robusta contra o CMV, especialmente com elevação de IgG1 e IgG3. Esses achados reforçam o papel central da TARV eficaz na restauração parcial da competência imunológica.

A ausência de viremia detectável para CMV em todos os participantes sugere controle adequado da infecção latente, possivelmente relacionado à boa condição imunológica da amostra. Ainda assim, a soropositividade para CMV associou-se a menor contagem de $CD4^+$ e redução da razão CD4/CD8, indicando que a coinfecção pode exercer impacto negativo persistente sobre o equilíbrio imunológico.

De forma interessante, indivíduos CMV-negativos apresentaram níveis mais elevados de IFN-γ, IL-6 e IL-10, sugerindo que a infecção crônica pelo CMV pode modular ou até limitar a resposta inflamatória em determinados contextos, possivelmente por mecanismos de senescência e disfunção celular.

Em conjunto, os resultados indicam que tanto o controle virológico do HIV quanto o status sorológico para CMV influenciam de maneira relevante o perfil imunológico e inflamatório de pessoas vivendo com HIV, reforçando a complexidade da interação entre coinfecção viral, inflamação crônica e reconstituição imune.

REFERÊNCIAS

AICHELBURG, M. C. *et al.* Association of CMV-specific T cell-mediated immunity with CMV DNAemia and development of CMV disease in HIV-1-infected individuals. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0137096, 2015.

ALBRIGHT ER, Mickelson CK, Kalejta RF. UL138 protein of human cytomegalovirus inhibits the STING pathway and reduces interferon beta mRNA accumulation during lytic and latent infections. **Mbio**, 12(6):e02267-02221, 2021.

ALVES, B. M. *et al.* Estimating HIV-1 genetic diversity in Brazil through next-generation sequencing. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 749, 2019.

AL-YASIRI, L. *et al.* Impaired CD4+ T-cell and CD4+/CD8+ ratio recovery among people with HIV on antiretroviral therapy: prevalence and risk factors. **AIDS**, 2026. doi:10.1097/QAD.0000000000004456.

AVERY, R. K. Update in management of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. ***Current Opinion in Infectious Diseases***, v. 21, p. 433–437, 2008.

BALLEGAARD, V. *et al.* Cytomegalovirus-specific T-cells are associated with immune senescence, but not with systemic inflammation, in people living with HIV. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 3778, 2018.

BARRETO, M. L. *et al.* Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **Lancet**, v. 377, n. 9780, p. 1877-1889, 2011.

BATTEGAY, M. *et al.* Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 280-287, 2006.

BEZERRA, F. de C. X.; *et al*. Epidemiological and clinical aspects of cytomegalovirus infection in Brazil: a review. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, 12(3), 2025.

BIOLATTI, M.; DELL'OSTE, V.; PAUTASSO, S.; *et al*. Human cytomegalovirus tegument protein pp65 (pUL83) attenuates type I interferon production by inactivating cGAS without affecting STING. **Journal of Virology**, 92(6):01774–01717, 2018.

BLANK, B. S. N. *et al***.** Value of different assays for detection of human cytomegalovirus (HCMV) in predicting the development of HCMV disease in HIV-infected patients. *Journal of Clinical Microbiology*, p. 563–569, 2000.

BOULOUGOURA, A.; SERETI, I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. ***Current Opinion in HIV and AIDS***, v. 11, p. 191–200, 2016.

BROCKMAN, M. A. *et al.* IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells. **Blood**, v. 114, n. 2, p. 346-356, 2009.

CHAKRABORTY A, Mahapatra T, Mahapatra S, et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus-induced end-organ disease among people living with HIV/AIDS in a poor-resource setting: observation from India. **PLoS One**, 10:1–12, 2015.

CHARLES, O. J. *et al*. Genomic and geographic structure of human cytomegalovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 120, n. 30, e2221797120, 2023.

Christensen-Quick A, Massanella M, Frick A, *et al*. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with $CD4^+$ T cell activation and impaired $CD8^+$ T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy. **J Virol,** 93(13):e00179-19, 2019.

CHRISTENSEN-QUICK A, Vanpouille C, Lisco A, Gianella S. Cytomegalovirus and HIV persistence: pouring gas on the fire. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 33:S23–S30, 2017.

CIMATO, G. *et al*. Variants of human cytomegalovirus glycoproteins dictating viral tropism and syncytia formation in epithelial cells and macrophages. *Journal of Virology*, v. 0, n. 0, e00293-24, 2024.

CLUTTON, G. *et al.* Emergence of a distinct HIV-specific IL-10-producing CD8+ T-cell subset with immunomodulatory functions during chronic HIV-1 infection. **European Journal of Immunology**, v. 43, n. 11, p. 2875-2885, 2013.

COSTA, B.; BECKER, J.; KRAMMER, T.; *et al*. Human cytomegalovirus exploits STING signaling and neutralizes IFN/ISG induction to facilitate dendritic cell infection. **Nature Communications**, 15(1):1745, 2024.

DAS, S. *et al*. Identification of human cytomegalovirus genes important for cytoplasmic virion assembly complex biogenesis. *Journal of Virology*, v. 88, n. 16, p. 9086–9099, 2014.

DE CUYPER, E. *et al*. Risk Factors for Hearing Loss at Birth in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. **JAMA otolaryngology-- head & neck surgery,** v. 149, n. 2, p. 122–130, 1 fev. 2023.

DE MEDEIROS, R. M. et al. Rapid and Slow Progressors Show Increased IL-6 and IL-10 Levels in the Pre-AIDS Stage of HIV Infection. **PLOS ONE**, v. 11, n. 5, p. e0156163, 23 maio 2016.

DE SAMPAIO MORAIS, G. A. *et al.* Effect of a conditional cash transfer programme on AIDS incidence, hospitalisations, and mortality in Brazil: a longitudinal ecological study. **The Lancet HIV**, v. 9, n. 10, p. e690-e699, 2022.

DE TAEYE, S. W. *et al*. FcγR Binding and ADCC Activity of Human IgG Allotypes. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 6 maio 2020.

ELLER, M. A. et al. Single-cell level response of HIV-specific and cytomegalovirus-specific CD4 T cells correlate with viral control in chronic HIV-1 subtype A infection. **Journal of acquired immune deficiency syndromes** (1999), v. 61, n. 1, p. 9–18, jan. 2012.

ELREFAEI, M. *et al.* HIV-specific IL-10-positive CD8+ T cells are increased in advanced disease and are associated with decreased HIV-specific cytolysis. **Journal of Immunology**, v. 176, n. 2, p. 1274-1280, 2006.

FOUGÈRE, Y.; BROPHY, J.; HAWKES, M. T.; *et al*. Clinical and immunologic impact of CMV coinfection among children living with HIV in Canada. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 44(8):764–771, 2025.

FREEMAN, M. L.; LEDERMAN, M. M.; GIANELLA, S. Partners in Crime: The Role of CMV in Immune Dysregulation and Clinical Outcome During HIV Infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 13, n. 1, p. 10–19, 26 jan. 2016.

FU, Y. Z.; GUO, Y.; ZOU, H. M.; *et al*. Human cytomegalovirus UL42 protein antagonizes cGAS/MITA-mediated innate antiviral response. **PLoS Pathogens**, 15(5):e1007691, 2019.

FU, Y. Z.; SU, S.; GAO, Y. Q.; *et al*. Human cytomegalovirus tegument protein UL82 inhibits STING-mediated signaling to evade antiviral immunity. **Cell Host & Microbe,** 21(2):231–243, 2017.

GARRIDO-RODRÍGUEZ, V. *et al.* Unveiling altered CD8 T-cell metabolism and homeostatic proliferation behind a low CD4/CD8 ratio in ART-suppressed HIV individuals with normal CD4 recovery. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1617674, 2025.

GBD 2021 HIV COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of HIV/AIDS, 1990-2021, and forecasts to 2050, for 204 countries and territories: the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet HIV**, v. 11, n. 12, p. e807-e822, 2024.

GIANELLA, S.; ANDERSON, C. M.; VAR, S. R.; *et al*. Replication of human herpesviruses is associated with higher HIV DNA levels during antiretroviral therapy started at early phases of HIV infection. **Journal of Virology**, 90(8):3944–3952, 2016.

GIANELLA, S.; LETENDRE, S. Cytomegalovirus and HIV: a dangerous pas de deux. **Journal of Infectious Diseases**, Suppl. 2:S67–S74, 2016.

GIANELLA, S.; MORRIS, S. R.; TATRO, E.; *et al*. Virologic correlates of anti-CMV IgG levels in HIV-1-infected men. **Journal of Infectious Diseases**, 209(3):452–456, 2014.

GÓMEZ-MORA, E. et al. Elevated humoral response to cytomegalovirus in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery. **PloS one**, v. 12, n. 9, p. e0184433, Spring 2017.

GOODRUM, F.; CAVINESS, K.; ZAGALLO, P. Persistence of human cytomegalovirus. ***Cell Microbiology***, v. 14, n. 5, p. 644–655, 2012.

GUPTA, M.; SHORMAN, M. Cytomegalovirus infections. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2025.

HARPER J, et al. Interleukin-10 contributes to reservoir establishment and persistence in SIV-infected macaques treated with antiretroviral therapy. **J Clin** Invest, 132(8):e155251, 2022.

HEATH, J. J. *et al.* Proximity of cytomegalovirus-specific CD8 T cells to replicative senescence in human immunodeficiency virus-infected individuals. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 201, 2018.

HO, M. The history of cytomegalovirus and its diseases. ***Medical Microbiology and Immunology***, v. 197, p. 65–73, 2008.

HOEHL, S. *et al.* Thirty years of CMV seroprevalence—a longitudinal analysis in a German university hospital. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 6, p. 1095–1102, 27 jan. 2020.

HUANG, Z. F.; ZOU, H. M.; LIAO, B. W.; *et al*. Human cytomegalovirus UL31 protein inhibits cGAS DNA sensing to mediate immune evasion. **Cell Host & Microbe**, 24(1):69–80.e4, 2018.

ISNARD, S.; *et al.* The many faces of immune activation in HIV-1 infection: a multifactorial interconnection. **Biomedicines**, 11(1):159, 2023.

ISOMURA, H.; STINSKI, M. F. Coordination of late human cytomegalovirus gene transcription with viral DNA synthesis: recombinant viruses as potential vaccine candidates. ***Expert Opinion on Therapeutic Targets***, v. 17, n. 2, p. 157–166, 2013.

Jenkins C, Garcia W, Godwin MJ, Spencer JV, Stern JL, Abendroth A, Slobedman B. Immunomodulatory properties of a viral homolog of human interleukin-10 expressed by human cytomegalovirus during latent infection. **J Virol**, 82:3736–3750, 2008.

KALEJTA, R. F. Human cytomegalovirus tegument proteins. ***Microbiology and Molecular Biology Reviews***, v. 72, n. 2, p. 249–265, 2008.

Kim Y, Lee S, Kim S, Kim D, Ahn JH, Ahn K. The microRNA miR-UL148D, specific to clinical strains of human cytomegalovirus, targets human RANTES during infection. **PLoS Pathog**, 8(3): e1002577, 2012.

KIM, J. E.; KIM, Y. E.; STINSKI, M. F.; *et al*. Human cytomegalovirus 86 kDa IE2 protein induces STING degradation and inhibits cGAMP-mediated IFN-β induction. **Frontiers in Microbiology**, 8:1854, 2017.

KOTTON, C. N. *et al*. Cytomegalovirus in the transplant setting: where are we now and what happens next? Report of the 2021 International CMV Symposium. ***Transplant Infectious Disease***, v. 24, n. 6, e13977, 2022.

LANDAIS, I.; PELTON, C.; STREBLOW, D.; *et al*. Human cytomegalovirus microRNA UL112-3p targets TLR2 and modulates TLR2/IRAK1/NFκB signaling pathway. **PLoS Pathogens**, 11(5):e1004881, 2015.

LERUEZ-VILLE, M. *et al*. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 3, p. 330–349, 1 set. 2020.

LEVI, L. *et al*. Cytomegalovirus viremia and risk of disease progression and death in HIV-positive patients starting antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 36, n. 9, p. 1265–1272, 19 abr. 2022.

LISCO A, Vanpouille C, Margolis L. War and peace between microorganisms: interactions of HIV-1 with coinfecting viruses. **Microbe Host Cell**, 6:403–408, 2009.

LJUNGMAN P, Alain S, Chemaly RF, *et al*. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. **Lancet Infect Dis**, 25(8):e451–e462, 2025.

LURAIN, N. S. et al. The Association of Human Cytomegalovirus with Biomarkers of Inflammation and Immune Activation in HIV-1-Infected Women. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 32, n. 2, p. 134–143, 30 set. 2015.

LYNCH K, Märtson AG. The importance of drug exposure in the development of cytomegalovirus resistance. **Int J Antimicrob Agents**, 66(3):107537, 2025.

MARGOLICK, J. B. *et al.* Relationship between T-cell responses to CMV, markers of inflammation, and frailty in HIV-uninfected and HIV-infected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 218, n. 2, p. 249-258, 2018.

MARSCHALL, M. *et al*. The human cytomegalovirus nuclear egress complex combines multiple functions: effector recruitment, nuclear envelope rearrangement, and capsid coupling. *Reviews in Medical Virology*, v. 27, n. 4, e1934, 2017. DOI: 10.1002/rmv.1934.

MHANDIRE, D. *et al*. Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Pregnant Women Attending Antenatal Clinic in Harare, Zimbabwe. **Viral Immunology,** v. 32, n. 7, p. 289–295, 1 set. 2019.

MILANÉS-GUISADO, Y. *et al.* Absolute CD4+ T cell count overstate immune recovery assessed by CD4+/CD8+ ratio in HIV-infected patients on treatment. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205777, 2018.

MOCROFT, A. *et al.* Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. **Lancet**, v. 370, n. 9585, p. 407-413, 2007.

MOSHOMO, T.; *et al.* Cytomegalovirus immunoglobulin G levels and subclinical arterial disease among people living with HIV in Botswana: a cross-sectional study. **Biomedicines**, 12(5):935, 2024.

MUHIE NS, Tegegne AS. CD4 cell count and viral load association and its joint risk factors among adult TB/HIV co-infected patients: a retrospective follow-up study. **BMC Res Notes**, 18(1):377, 2025.

MÜLLER, L.; DI BENEDOTTO, S. Immunosenescence and cytomegalovirus: exploring their connection in the context of aging, health, and disease. **International Journal of Molecular Sciences**, 25(2):753, 2024.

MUTOH, Y. *et al*. Incomplete recovery of CD4 cell count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in patients with HIV infection and suppressed viremia during long-term antiretroviral therapy. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 67, n. 6, p. 927–933, 2018.

NAVTI, O. B.; AL-BELUSHI, M.; KONJE, J. C. Cytomegalovirus infection in pregnancy - an update. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 258, p. 216-222, 2021.

OFFICE OF AIDS RESEARCH ADVISORY COUNCIL. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. 2024.

OLVERA-GARCÍA, G. et al. Cytomegalovirus-specific responses of CD38+ memory T cells are skewed towards IFN-γ and dissociated from CD154 in HIV-1 infection. **AIDS**, v. 28, n. 3, p. 311–316, 28 jan. 2014.

OUYANG, J.; *et al*. Relevance of biomarkers indicating gut damage and microbial translocation in people living with HIV. **Frontiers in Immunology**, 2023.

PARK, A.; RA, E. A.; LEE, T. A.; *et al*. HCMV-encoded US7 and US8 act as innate immunity antagonists targeting distinct TLR signaling pathways. **Nature Communications**, 10(1):4670, 2019.

PATEL, E. U. *et al.* Elevated cytomegalovirus IgG antibody levels are associated with HIV-1 disease progression and immune activation. **AIDS**, v. 31, n. 6, p. 807-813, 2017.

PERA, A. et al. CMV induces expansion of highly polyfunctional CD4+ T cell subset coexpressing CD57 and CD154. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 101, n. 2, p. 555–566, 26 ago. 2016.

POIZOT-MARTIN, I. *et al.* CMV+ serostatus associates negatively with CD4:CD8 ratio normalization in controlled HIV-infected patients on cART. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0165774, 2016.

QUISIAS, J. *et al.* Cytomegalovirus serostatus among people with HIV, characterizing the prevalence, risk factors, and association with immune recovery. **HIV Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1074-1085, 2025.

RAMENDRA *et al*. Cytomegalovirus Seropositivity Is Associated With Increased Microbial Translocation in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Uninfected Controls. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 6, p. 1438–1446, 14 out. 2019.

RAMENDRA, R. *et al.* Cytomegalovirus seropositivity is associated with increased microbial translocation in people living with human immunodeficiency virus and uninfected controls. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 6, p. 1438-1446, 2020.

RON, R. *et al.* CD4/CD8 ratio during human immunodeficiency virus treatment: time for routine monitoring? **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 9, p. 1688-1696, 2023.

SAHOO, M. K. *et al*. Detection of cytomegalovirus drug resistance mutations by next-generation sequencing. ***Journal of Clinical Microbiology*****,** v. 51, n. 11, p. 3700–3710, 2013.

SCHITTMAN, S. R.; HUNT, P. W. CMV and persistent immune activation in HIV. **Current Opinion in HIV and AIDS**, 16(3):168–176, 2021

Seidel E, Dassa L, Schuler C, Oiknine-Djian E, Wolf DG, Le-Trilling VTK, *et al.* Human cytomegalovirus UL147A protein negatively regulates the most prevalent MICA allele, MICA*008, to avoid NK cell-mediated killing. **PLoS Pathog**, 17(5):e1008807, 2021.

SERRANO-VILLAR, S. *et al.* Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. **The Lancet HIV**, v. 7, n. 8, p. e565-e573, 2020.

SERRANO-VILLAR, S.; *et al*. Translating the observed differences in interleukin-6 levels — implications for ART regimens and comorbidities. **Frontiers in Immunology**, 2022.

SEZGIN, E.; AN, P.; WINKLER, C. A**.** Host genetics of cytomegalovirus (CMV) pathogenesis. ***Frontiers in Genetics***, v. 10, p. 616, 2019.

SHANG, Z.; LI, X. Human cytomegalovirus: pathogenesis, prevention, and treatment. ***Molecular Biomedicine*****,** v. 5, n. 1, p. 61, 2024.

SHETE AV, Shidhaye P, Rao A, Bhawari N, Deshpande S, Sawant J, *et al.* Differential associations of anti-cytomegalovirus antibodies and soluble CD14 levels with immunosenescence in people living with HIV on long-term antiretroviral therapy. **Immunity & Ageing,** 21:87, 2024.

SILVA, B. E. B. et al. Prevalence of coinfections in women living with human immunodeficiency virus in Northeast Brazil. ***Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*****,** v. 53, e20190282, 2020.

SMITH, D. M. *et al.* Asymptomatic CMV replication during early human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with lower CD4/CD8 ratio during HIV treatment. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 11, p. 1517-1524, 2016.

SMITH, M. G. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus disease. ***Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine***, v. 92, p. 424–430, 1956.

SPRINGER, K. L.; WEINBERG, A. Cytomegalovirus infection in the ART era: fewer reactivations and more immunity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 54:582–586, 2004.

TEIXEIRA, F. H. F. *et al*. An unusual case of presumed cytomegalovirus retinitis in a non-HIV patient treated for IgG4-related disease. ***Arquivos Brasileiros de Oftalmologia***, v. 85, n. 5, p. 543–544, 2022.

TEMEREANCA, A.; ENE, L.; TARDEI, G.; GRANCEA, C.; ACHIM, C. L.; RUTA, S. Impact of Combined Antiretroviral Treatment (cART) on Latent Cytomegalovirus Infection. ***Viruses***, v. 17, n. 1, p. 76, 2025.

TRGOVCICH J, Cebulla C, Zimmerman P, Sedmak DD. Human cytomegalovirus pp71 protein disrupts class I major histocompatibility complex surface expression. J Virol, 80(2):951–963, 2006.

VEEL, E. *et al.* Impact of aging, cytomegalovirus infection, and long-term treatment for human immunodeficiency virus on CD8 T-cell subsets. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 572, 2018.

VITA, S. *et al.* Brief report: soluble CD163 in CMV-infected and CMV-uninfected subjects on virologically suppressive antiretroviral therapy in the ICONA cohort. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 74, n. 3, p. 347-352, 2017.

WANG, L.; *et al*. The impact of HIV on B cell compartment and its implications for COVID-19 vaccinations in people with HIV. **Vaccines**, 12(12):1372, 2024.

WARD, A. R.; *et al*. Cytomegalovirus-specific T-cell responses and persistent inflammation in people living with HIV receiving long-term antiretroviral therapy. **Journal of Infectious Diseases**, 226(8):1341–1353, 2022.

WELLER, T. H. Human cytomegaloviruses: ubiquitous agents with multiple clinical manifestations. ***New England Journal of Medicine***, v. 285, p. 203–214, 1971.

WENDLAND, E. *et al.* A serological household survey on social determinants of the generalized HIV epidemic in southern Brazil. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 25476, 2025.

YAN, L.; XU, K.; XIAO, Q.; *et al*. Cellular and molecular insights into incomplete immune recovery in HIV/AIDS patients. **Frontiers in Immunology**, 14:1152951, 2023.

YINDOM, L.-M. *et al*. Unexpectedly High Prevalence of Cytomegalovirus DNAemia in Older Children and Adolescents With Perinatally Acquired Human Immunodeficiency Virus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 4, p. 580–587, 4 mar. 2019.

YUROCHKO AD. A novel mechanism by which human cytomegalovirus microRNAs neutralize the proinflammatory response to infection. **Mbio**, 8(2), 2017.

ZANELLA, I. *et al.* Descriptive modification of inflammatory markers in HIV patients after cART initiation according to gender, smoking habit, CMV infection, BMI and serum lipids. **Cytokine**, v. 143, p. 155547, 2021.

ZHANG, W. *et al.* Breadth and polyfunctionality of T cell responses to human cytomegalovirus in men who have sex with men: relationship with HIV infection and frailty. **Journal of Virology**, v. 98, n. 10, p. e0116724, 2024.

ZUHAIR, M. *et al***.** Global seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. ***Reviews in Medical Virology***, v. 29, e2034, 2019.

ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO (HC/UFTM)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Infecção pelo citomegalovírus em pacientes infectados por HIV atendidos no HC- UFTM e sua relação com fatores de risco.

Pesquisador: Virmondes Rodrigues Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 83336924.5.0000.8667

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.181.777

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Antiga Santa Casa - 2º andar (Acesso pela portaria principal do HC-UFTM) - Av. Getúlio Guaritá, 130
Bairro: Nossa Srª da Abadia **CEP:** 38.025-440
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3318-5319 **E-mail:** cep.hctm@ebserh.gov.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você está sendo convidado para participar da pesquisa Avaliação da infecção pelo citomegalovírus em pacientes infectados por HIV atendidos no HC-UFFTM e sua relação com fatores de risco, coordenado por mim professor Titular da Disciplina de Imunologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

/ Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN) / Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (DMIP) Virmondes Rodrigues Junior. O objetivo dessa pesquisa é avaliar a utilidade de detecção quantitativa do DNA de CMV por qPCR no acompanhamento prospectivo de pacientes com HIV na identificação daqueles com maior risco de desenvolvimento de doença por CMV. Gostaria de contar com sua participação, uma vez que a coinfecção por CMV, além de suas implicações individuais, representa fator de risco adicional para a progressão da infecção pelo HIV em indivíduos previamente infectados. Dessa forma, se faz necessário a detecção precoce e precisa da replicação do CMV para a gestão clínica eficaz dos pacientes com HIV, visando a prevenção e tratamento adequado de complicações relacionadas ao CMV.

Caso aceite participar dessa pesquisa será necessário realizar coleta de sangue que já será usado para os exames de rotina do sujeito da pesquisa em local adequado, no Ambulatório da DIP, por membro da equipe da pesquisa devidamente capacitado, durante a coleta dos exames de rotina, segunda-feira e as terças-feiras no período da manhã a que você é submetido regularmente.

Os riscos previstos de sua participação nessa pesquisa são risco de perda de confidencialidade, e outros riscos referentes a coleta de sangue, tais como hematomas, sangramentos. Como medidas para minimizar estes riscos serão tomadas as seguintes providências: codificação alfa numérica da identidade dos pacientes nos bancos de dados, e realização da coleta por profissionais habilitados.

Como benefício direto de sua participação na pesquisa espera-se avaliar a infecção por citomegalovírus, bem como, tomar eventuais medidas terapêuticas aplicáveis.

Sua participação é voluntária, e em decorrência dela você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você não terá nenhum gasto por participar nesse estudo, pois qualquer gasto que você tenha por causa dessa pesquisa lhe será ressarcido.

Você pode recusar a participar do estudo, ou se retirar a qualquer momento, sem que haja qualquer prejuízo quanto ao seu acompanhamento no Ambulatório HIV

do HC-UFTM ou em qualquer de suas instalações, para isso basta dizer ao pesquisador que lhe entregou este documento. Em qualquer momento, você pode obter quaisquer informações sobre a sua participação nesta pesquisa, diretamente com os pesquisadores ou por contato com o CEP/HC-UFTM.

Sua identidade não será revelada para ninguém, ela será de conhecimento somente dos pesquisadores da pesquisa, seus dados serão publicados em conjunto sem o risco de você ser identificado, mantendo o seu sigilo e privacidade. Você tem direito a requerer indenização diante de eventuais danos que você sofra em decorrência dessa pesquisa.

Os dados obtidos de você através dos exames de sangue serão utilizados somente para os objetivos dessa pesquisa e o restante das amostras de sangue serão descartadas após 2 do fim da pesquisa, para exames confirmatórios. Caso haja interesse, por parte dos pesquisadores, em utilizar seus dados em outro projeto de pesquisa, você será novamente contatado para decidir se participa ou não dessa nova pesquisa e se concordar deve assinar novo TCLE.

Contato:

Pesquisador Responsável: Virmondes Rodrigues Junior

Endereço:

E-mail:

Telefone/Celular:

*Dúvidas ou denúncia em relação a esta pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP/HC-UFTM), pelo e-mail: cep.hctm@ebserh.gov.br, pelo telefone (34) 3318-5319, ou diretamente no endereço: Antiga Santa Casa - 2º andar (Acesso pela portaria principal do HC-UFTM) - Av. Getúlio Guaritá, 130 - Bairro Nossa Senhora da Abadia – Uberaba – MG – de segunda a sexta-feira, das 8h30min às 11h30min e das 13h30min às 16h30min.

Eu,

_____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima referente a pesquisa Avaliação da infecção pelo citomegalovírus em pacientes infectados por HIV atendidos no HC-UFTM e sua relação com fatores de risco, coordenado pelo Professor. Doutor. Virmondes Rodrigues Junior. Compreendi para que serve a pesquisa e quais procedimentos serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios da pesquisa. Entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu acompanhamento que estou recebendo no Ambulatório HIV ou em qualquer outro local do HC-UFTM. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar da pesquisa. Concordo em participar dapesquisa, <NOME DA PESQUISA>, e receberei uma via assinada deste documento.

LOCAL, _____/_____/_____

_____/_____
_____

NOME/ ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO e/ou RESPONSÁVEL LEGAL

_____

<ASSINATURA, NOME, TELEFONE E CELULAR>

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

_____

<ASSINATURA, NOME, TELEFONE E CELULAR>

PESQUISADOR ASSISTENTE