

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O IMPACTO DA TERAPÊUTICA LONG-ACTING NO TRATAMENTO DA INFEÇÃO POR HIV, UMA NOVA REALIDADE

Trabalho submetido por
Beatriz Rodrigues de Abreu
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O IMPACTO DA TERAPÊUTICA LONG-ACTING NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR HIV, UMA NOVA REALIDADE

Trabalho submetido por
Beatriz Rodrigues de Abreu
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Perpétua Gomes

outubro de 2024

Dedicatória

A ti, pai, que sempre serás a minha força.

A ti, mãe, por me ajudares a ter mais força.

Agradecimento

Em primeiro lugar, quero agradecer à casa que me acolheu nestes últimos 5 anos, a Egas Moniz.

À Prof. Doutora Perpétua Gomes por me ter guiado nesta etapa final tão importante e ter ajudado em tudo o que foi necessário para a concluir.

Aos meus pais, por todo o apoio incondicional que prestaram. Com um aperto no coração por um de vós não me ver finalizar este capítulo, mas sei que estão os dois muito orgulhosos de mim.

Ao meu namorado, por me transmitir força para a conclusão do meu sonho e pela paciência e compreensão nesta etapa final da minha vida.

A todos os meus colegas que dela fizeram parte, em especial à Mariana, a minha parceira em todos os momentos, fico muito grata pela Egas Moniz nos ter unido, ficas para a vida toda.

À minha melhor amiga, que me aturou ao longo de todo o meu percurso e me ajudou a completá-lo.

Um enorme obrigada a todos.

Resumo

O HIV (vírus da imunodeficiência humana) apresenta-se como uma infeção crónica, pandémica e fatal quando não é tratada ou controlada. Nos últimos anos, a terapêutica antirretroviral tem sido alvo de novas investigações, com o objetivo de providenciar uma melhor qualidade de vida à pessoa que vive com o HIV.

Atualmente, a terapêutica antirretroviral mais utilizada corresponde a uma terapêutica combinada através da toma de medicação oral diária em regime de comprimido único. Esta solução apresenta alta eficácia e boa tolerabilidade para quem cumpre e tem boa adesão à terapêutica. No entanto, um dos maiores desafios da terapêutica convencional é justamente a adesão ao tratamento. A terapêutica long-acting (LA) vem providenciar uma alternativa inovadora, com uma significativa redução do número de tomas, que pode ser apenas uma de 6 em 6 meses e que claramente pode ser uma solução para quem se debate com problemas de adesão. Outro aspeto importante da terapêutica LA é o facto de contribuir para combater o estigma de que as pessoas que vivem com HIV ainda são alvo. A terapêutica LA vem ainda permitir que pessoas que apresentem multirresistência a outros antirretrovirais, tenham uma nova alternativa terapêutica eficaz e que possibilite o controlo da doença ou seja a supressão virológica.

Quando pensamos na diminuição da transmissão do HIV, necessitamos de inovar nos métodos de prevenção existentes. Atualmente, já se encontra aprovado em alguns países de baixo rendimento, um anel vaginal, que contém um antirretroviral LA e previne a transmissão da doença. É necessário existirem métodos de fácil utilização, que proporcionem uma adesão mais eficaz.

O presente trabalho tem como principal objetivo a realização de uma revisão da literatura para reunir o conhecimento mais recente e dar a conhecer as novas alternativas terapêuticas LA que já começam a ser utilizadas e que serão provavelmente o futuro do tratamento e da prevenção da infeção por HIV.

Palavras-chave: HIV; terapêutica antirretroviral; long-acting; PrEP; terapêutica injetável.

Abstract

HIV (human immunodeficiency virus) is a chronic, pandemic and fatal infection if left untreated or uncontrolled. In recent years, antiretroviral therapy has been the subject of new research aimed at improving the quality of life of people living with HIV.

Currently, the most widely used antiretroviral therapy is a combination therapy, which consists of daily oral medication in the form of a single tablet. This regimen is highly effective and well tolerated by those who adhere to it. However, one of the major challenges with conventional therapy is adherence. Long-acting (LA) therapy offers an innovative alternative, with a significant reduction in the number of doses, which can be as low as one every six months and can clearly be a solution for those struggling with adherence problems. Another important aspect of LA therapy is that it helps to combat the stigma that people living with HIV are still face. LA therapy also allows people who are multidrug resistant to other antiretroviral drugs to have a new, effective therapeutic alternative that provides disease control, i.e. virological suppression.

When we think about reducing HIV transmission, we need to innovate existing prevention methods. A vaginal ring, containing an antiretroviral LA that prevents transmission of the disease, has already been approved in some developing countries. There is a need for easy-to-use methods that provide more effective adherence.

The main aim of this paper is to carry out a literature review to gather the latest knowledge and publicise the new therapeutic alternatives LA that are already being used and are likely to be the future of HIV treatment and prevention.

Keywords: HIV; antiretroviral therapy; long-term; PrEP; injectable therapy.

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas.....	9
Índice de Gráficos.....	11
Lista de Abreviaturas	13
1 Introdução	17
1.1 HIV	17
1.2 Estrutura.....	18
1.3 Ciclo de replicação	19
1.4 Fases da infeção.....	20
1.5 Dados de evolução.....	21
1.5.1 HIV no Mundo.....	21
1.5.2 HIV em Portugal.....	23
2 Metodologia	25
3 Desenvolvimento	27
3.1 Terapêutica antirretroviral, passado, presente e futuro.....	27
3.2 Mecanismos de ação	28
3.2.1 Inibidores análogos dos nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa (NRTI).	28
3.2.2 Inibidores não análogos dos nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI).....	29
3.2.3 Inibidores da protease (IP).....	29
3.2.4 Inibidores da integrase (INI).....	29
3.2.5 Inibidor da fusão (FI).....	29
3.2.6 Antagonista dos recetores das quimiocinas (CRA).....	30
3.2.7 Inibidor pós-fixação.....	30
3.2.8 Inibidor de ligação	30
3.2.9 Inibidor da cápside.....	30

3.3	Tratamento long-acting.....	31
3.3.1	O que é?	31
3.3.2	Cabotegravir e Rilpivirina	32
3.3.2.1	Critérios de elegibilidade e funcionamento do tratamento LA injetável... ..	33
3.3.2.2	Ensaio clínico	34
3.3.2.3	Eficácia e Segurança.....	36
3.3.3	Lenacapavir	38
3.3.4	Islatravir.....	40
3.3.5	Dapivirina	41
3.3.6	Elsulfavarina.....	41
3.3.7	Ulonivirina.....	42
3.4	Profilaxia pré-exposição	42
3.4.1	Qual a terapêutica utilizada atualmente?	43
3.4.2	Prevenção através de LA	44
3.5	Pós-exposição	47
3.6	Comparação entre regimes terapêuticos mais utilizados e os long-acting	48
3.7	O Futuro da terapêutica do HIV	49
4	Conclusão	53
5	Bibliografia.....	55
6	Anexos.....	65

Índice de Figuras

Figura 1 – Genomas de HIV-1 e HIV-2.....	19
Figura 2 – Ciclo de replicação do HIV.....	20
Figura 3 – Mudança no número de novas infecções por HIV, 2010 a 2022	22
Figura 4 – Local de ação dos novos antirretrovirais long-acting	32
Figura 5 – Mecanismo de ação do Lenacapavir	39
Figura 6 – Exemplos de tecnologias de administração LA em desenvolvimento pré-clínico e clínico para o tratamento e a prevenção do HIV.....	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Anos de descoberta de alguns antirretrovirais para o tratamento do HIV 28

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - População que conhece o seu estado de infecção por HIV; População que recebe tratamento antirretroviral; População que apresenta o vírus suprimido – global, 2025 a 2022	22
---	----

Lista de Abreviaturas¹

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

Ac – Anticorpo

ART – Terapêutica antirretroviral

ATV – Atazanavir

AZT – Zidovudina

BIC – Bictegravir

CAB – Cabotegravir

CCR5 – Recetor das quimiocinas

COBI – Cobicistato

CRA – Antagonista do recetor das quimiocinas

CRF – Fórmula recombinante circulante

d4T – Estavudina

ddI – Didanosina

DOR – Doravirina

DPV – Dapivirina

DRV – Darunavir

DTG – Dolutegravir

EFV – Efavirenz

¹ Utilizou-se siglas em inglês, com a tradução portuguesa.

env – Envelope

ETR – Etravirina

EVG – Elvitegravir

FDA – *Food and Drug Administration*

FI – Inibidor da fusão

FPV – Fosamprenavir

FTC – Emtricitabina

FTR – Fostemsavir

gag – Group-specific antigen

gp120 – Proteína de superfície

gp41 – Proteína transmembranar

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência Humana 1

HIV-2 – Vírus da Imunodeficiência Humana 2

IBA – Ibalizumab-uiyk

IDV – Indinavir

IM – Intramuscular

INI – Inibidor da integrase

IP – Inibidor da protéase

ISL – Islatravir

LA – Long-acting

Lista de abreviaturas

LEN – Lenacapavir

LPV – Lopinavir

LTR – Repetição terminal longa

MK-8507 – Ulonivirina

MRV – Maraviroc

Nef – Fator regulador negativo

NNRTI – Inibidores não análogos dos nucleósidos da transcriptase reversa

NRTI – Inibidores análogos dos nucleósidos da transcriptase reversa

NVP – Nevirapina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEP – Profilaxia pós-exposição

pol – Polimerase

PrEP – Profilaxia pré-exposição

RAL – Raltegravir

RPV – Rilpivirina

RTV – Ritonavir

SC – Subcutânea

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SHIV – Semian-HIV

SQV – Saquinavir

T-20 – Efavirtide

TAF – Tenofovir alafenamina

Tat – Proteína transativadora

TDF – Tenofovir disoproxil fumarato

TPV – Tipranavir

URF – Fórmula recombinante única

Ver – Regulador de splicing de RNA

Vif – Fator de infecciosidade viral

VIS – Vírus da Imunodeficiência dos Símios

VM 1500 – Elsulavarina

Vpr – Proteína de vírus r

Vpu – Proteína de vírus única

Vpx – Proteína x do vírus

1 Introdução

1.1 HIV

Em 1981, o *Centers for Disease Control's Morbidity and Mortality Weekly Report* publicou um artigo onde vinham descritos cinco casos de *Pneumocystis pneumonia* entre homens que têm sexo com homens. Após avaliação clínica, os médicos imunologistas envolvidos no caso relataram que os mesmos apresentavam outras infeções inesperadas demonstrando que o sistema imunológico se encontrava deprimido. Este acontecimento marca o início do que seria a crise epidémica da SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (De Cock et al., 2021).

Dr. Luc Monragnier e os seus colegas, isolaram pela primeira vez o novo retrovírus humano, denominado de *Vírus da Imunodeficiência Humana* – HIV. O isolamento do vírus, foi conseguido através do tecido de um doente que apresentava “pré-SIDA” com linfadenopatia aguda. Após dois anos, foi descoberto um segundo tipo de vírus, que se designou por HIV-2 (Greene, 2007).

O HIV pertence ao género Lentivirus, família *Retroviridae* e subfamília *Orthoretrovirinae*. O mesmo ataca e destrói as células que apresentem o recetor CD4+ na sua membrana e um dos recetores quimiocinas (CCR5 ou CXCR4) funcionando como co-recetor, ou seja, as células que constituem o sistema imunitário, os linfócitos T, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas. Existem dois tipos de vírus HIV, o HIV-1 e o HIV-2, que ocorreram devido à transmissão entre os animais e o homem. O HIV-1 é o maior causador de infeções a nível mundial, enquanto o HIV-2 se encontra mais na África Ocidental (ICTV, 2022; Loreto & Azevedo-Pereira, 2012).

O HIV-1 resultou do VIS (vírus da imunodeficiência dos símios), encontrado em chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes*, localizados no leste de Camarões. Este encontra-se dividido nos seguintes grupos M, N, O e P. O grupo M é o principal grupo de vírus na pandemia. Este encontra-se subdividido em diferentes subtipos A a D, F a H, J, K e L. O VIS encontrado mais próximo do grupo O, provém dos gorilas (*Gorilla gorilla*), no entanto, acredita-se que os chimpanzés foram os hospedeiros originais. O grupo P foi identificado num camaronês que habita em França. As diferenças genómicas terão ocorrido através da transmissão das diferentes linhagens de VIS dos chimpanzés ao

homem, diversificando em subtipos e subsubtipos, após a sua transmissão. No caso do HIV-2 a origem está na linhagem de VIS que infeta macacos da espécie *Cercocebus atys*, compartilhando com o HIV-1 uma semelhança genética de 50-60% nos genes *gag* e *pol*, e de 30-40% no gene *env*. Este apresenta dez grupos diferentes denominados de A, B, C, D, E, F1, F2, G, H e I, no entanto, apenas os grupos A e B são endémicos (Seitz, 2016; Tebit & Arts, 2011; Visseaux et al., 2021).

Existe a possibilidade de uma pessoa que vive com HIV apresentar coinfeção por dois ou mais vírus diferentes. A variabilidade genética do HIV deve-se a erros produzidos pela enzima transcriptase reversa, que correspondem a mutações. É possível também ocorrer a recombinação entre diferentes vírus originando novas formas recombinantes. Ao ocorrer a infeção de uma célula por mais do que um vírus pode ser originado um vírus recombinante, que pode eventualmente ganhar a capacidade de se transmitir na comunidade como uma forma recombinante circulante (CRF). Até à data foram descritos mais de 150 CRF distintas, um número que continua a aumentar a ritmo acelerado. A capacidade de replicação viral, a diversidade genética e as taxas de evolução intra-hospedeiro encontram-se associadas a diferenças na infeção pelo HIV (HIV Sequence Database, 2023; Tee et al., 2022).

Ao contrário da pessoa que vive com o HIV-1, os indivíduos que vivem com o HIV-2 permanecem assintomáticos com cargas plasmáticas baixas ou indetetáveis e contagens de células T CD4+ normais, durante um longo período assintomático. Aquando da infeção com o HIV-2 deparamo-nos com uma produção bastante facilitada de anticorpos, sendo altamente reativos e facilitando no controlo da carga viral. Além disso, este vírus evolui mais lentamente, quando comparado com o HIV-1 (Davenport et al., 2016).

1.2 Estrutura

O genoma do HIV consiste em duas cadeias idênticas de RNA que se encontram localizadas no interior da cápside do vírus, sendo constituídas por nove genes. Exemplos destes são os genes estruturais, *gag* que codifica as proteínas estruturais da cápside, o gene *pol* que codifica enzimas virais e o gene *env* que codifica as glicoproteínas do invólucro viral, como a gp120 (proteína de superfície) e a gp41 (proteína transmembranar), essenciais para a ligação e fusão com as células hospedeiras. Além das

proteínas estruturais são codificadas ainda as proteínas regulatórias que são importantes para o início da replicação do HIV, como a *tat* (proteína transativadora) e *rev* (regulador de *splicing* de RNA), e ainda proteínas reguladoras importantes na replicação viral e na patogênese, *nef* (fator regulador negativo), *vif* (fator de infecciosidade viral), *vpr* (proteína de vírus r) e *vpu* (proteína de vírus única). O HIV-2 em vez de codificar a *vpu* codifica para a *vpx* (proteína x do vírus). Para além disso no início e no fim do genoma encontra-se presente uma terminação de LTR (repetição terminal longa), a região 5'-LTR codifica o promotor para a transcrição dos genes virais. A figura 1 apresenta o esquema do genoma do HIV-1 e do HIV-2 (Sun & Yau, 2022).

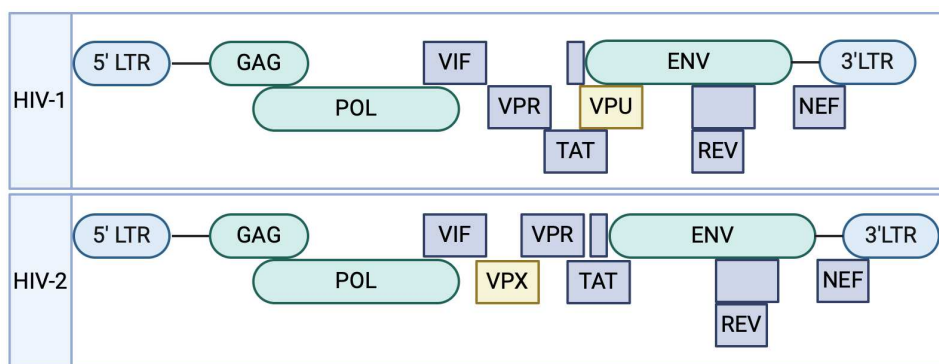


Figura 1 – Genomas de HIV-1 e HIV-2 (Adaptado de Boswell & Rowland-Jones, 2019)

1.3 Ciclo de replicação

O HIV apresenta diferentes etapas no seu ciclo de replicação, conforme ilustrado na figura 2. As células alvo deste vírus, são preferencialmente linfócitos T, macrófagos, monócitos e células dendríticas. Estas células possuem o recetor CD4. O vírus liga-se ao recetor CD4+, interagindo com o coreceptor CCR5, através das suas glicoproteínas do invólucro (gp120). Na superfície do vírus, a gp120 do HIV forma trímeros, sendo cada monómero constituído pelas subunidades gp120 e gp41. O domínio gp120 interage com o recetor CD4+, expondo o local de interação para o coreceptor CCR5, sendo crucial para o processo da fusão. Os complexos trimoleculares estabilizam a ligação do vírus e desencadeiam alterações adicionais na conformação da gp41, promovendo a fusão com a membrana e a entrada no citoplasma da célula (Hokello et al., 2024; Pancera et al., 2010).

Após ocorrer a fusão, dá-se início à transcrição reversa através da enzima transcriptase, ainda no citoplasma da célula hospedeira, que termina quando a cápside entra no núcleo da célula. Em 2021, foi publicado um artigo onde os investigadores

descreveram que a descapsidação ocorre já dentro do núcleo, libertando o RNA viral no interior da célula. Este RNA viral integra-se no DNA da célula hospedeira, por ação da integrase viral, dando origem ao DNA proviral que no final da transcrição resulta no mRNA. O processo normal de tradução ocorre já no citoplasma da célula hospedeira. Parte deste RNA é utilizado como RNA genómico, para produção de novas proteínas HIV. Este novo RNA e proteínas virais deslocam-se até à superfície da célula, onde ocorre a sua montagem. Por fim, a partícula vírica imatura é libertada e sofre a sua maturação, através da protease vírica, esta cliva a poliproteína *gag* nas suas proteínas constituintes e funcionais originando um vírus maduro (C. Li et al., 2021; Rossi et al., 2021).

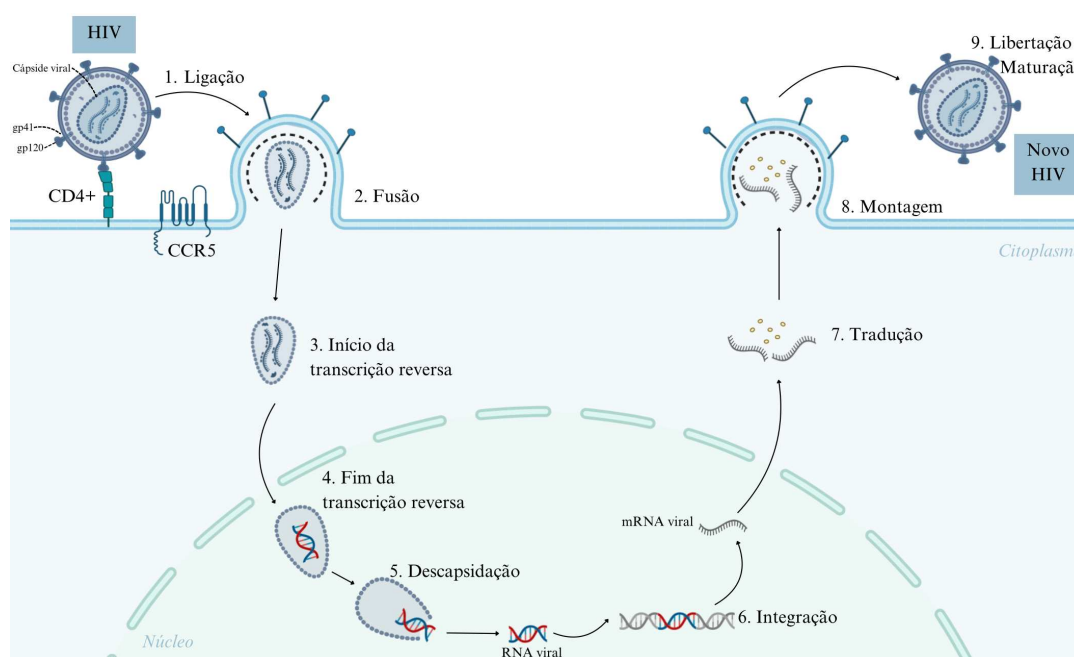


Figura 2 – Ciclo de replicação do HIV (Adaptado de Rossi et al., 2021)

1.4 Fases da infeção

A infeção pelo HIV é uma infeção crónica, pois o hospedeiro infetado não é capaz de eliminar o agente infeccioso. Caso ocorra infeção após a exposição, existem três fases de decurso da infeção: fase inicial ou primária, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática (Loreto & Azevedo-Pereira, 2012).

A infeção aguda é definida como o período entre a infeção inicial e o desenvolvimento da resposta imunológica, que pode durar entre duas a três semanas. O quadro clínico da pessoa infetada com o HIV pode evoluir de forma semelhante ao observado numa gripe ou mononucleose apresentando sintomas, por parte do doente,

como hipertermia, letargia, mialgias, distúrbios gastrointestinais, êmese, cefaleias, inflamação da faringe, linfadenopatias, erupção maculopapular, entre outros. Nesta fase ocorre uma rápida replicação viral, com disseminação visceral e pelos tecidos linfoides, diminuindo assim a quantidade de linfócitos T CD4+ na pessoa que vive com o HIV. A seroconversão ocorre nesta fase, existe o desenvolvimento de anticorpos (Ac) que perduram no organismo durante toda a vida (Hernandez-Vargas & Middleton, 2013; Loreto & Azevedo-Pereira, 2012).

Após a fase inicial segue-se a fase assintomática, onde existe melhoria clínica significativa, com diminuição da replicação viral, por existir desenvolvimento de resposta imunitária, ocorrendo um equilíbrio entre replicação viral e resposta do sistema imunitário. A replicação viral pode encontrar-se controlada devido a vários fatores, como por exemplo, presença de Ac neutralizantes e resposta das células T citotóxicas. Pode ocorrer latência clínica, em média, entre os 8 e os 12 anos, no entanto, não ocorre latência virológica nem imunológica (Loreto & Azevedo-Pereira, 2012).

A última fase designa-se de fase sintomática ocorrendo uma intensa replicação viral e a diminuição da resposta imunológica, por ter ocorrido uma diminuição gradual dos linfócitos T CD4+ no decorrer da fase assintomática. Esta diminuição favorece o aparecimento de neoplasias e infeções oportunistas, podendo ser letal para o doente. Quando a pessoa que vive com HIV chega a esta fase avançada da doença, dizemos que se encontra com SIDA. O tempo de duração deste período pode ir de meses a vários anos (Hernandez-Vargas & Middleton, 2013; Loreto & Azevedo-Pereira, 2012).

1.5 Dados de evolução

1.5.1 HIV no Mundo

Em 2022, o número de pessoas que viviam com HIV foi de 39,9 milhões, nos quais 86% tinham conhecimento da sua doença, 76% encontravam-se a realizar tratamento e 71% apresentavam supressão viral, permitindo à pessoa que vive com HIV viver uma vida saudável e com risco mínimo de transmissão (gráfico 1). Este número é impressionante quando comparado com o ano de 2015, pois existiu uma melhoria no conhecimento e tratamento da doença, o que se torna marcante nos dias de hoje (UNAIDS Global AIDS Update, 2023).

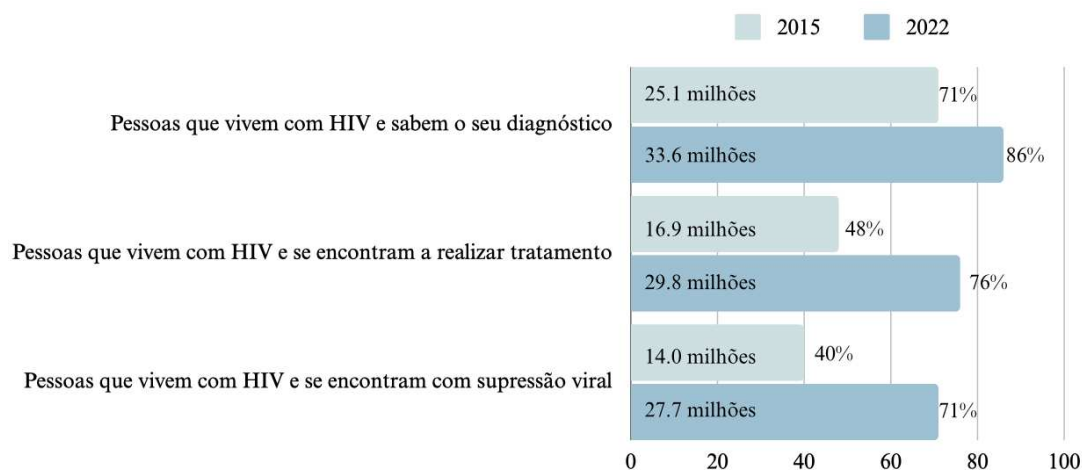


Gráfico 1 - População que conhece o seu estado de infeção por HIV; População que recebe tratamento antirretroviral; População que apresenta o vírus suprimido – global, 2015 a 2022 (UNAIDS Global AIDS Update, 2023)

Podemos observar abaixo, na figura 3, que existe um aumento acentuado de infeções por HIV na Europa Ocidental e na Ásia Central, tornando-se preocupante nos dias de hoje. O número de novas infeções tem vindo a diminuir na América Latina, na Ásia e no Pacífico. Podemos observar que Portugal registou uma diminuição das infeções de 50-69%. É importante realçar que, em 2023, a Organização Mundial de Saúde lançou a última atualização de dados e estima que existem 20 milhões de mulheres infetadas com o HIV, enquanto os homens rondam os 17,4 milhões de infetados (UNAIDS Global AIDS Update, 2023; WHO, 2024).

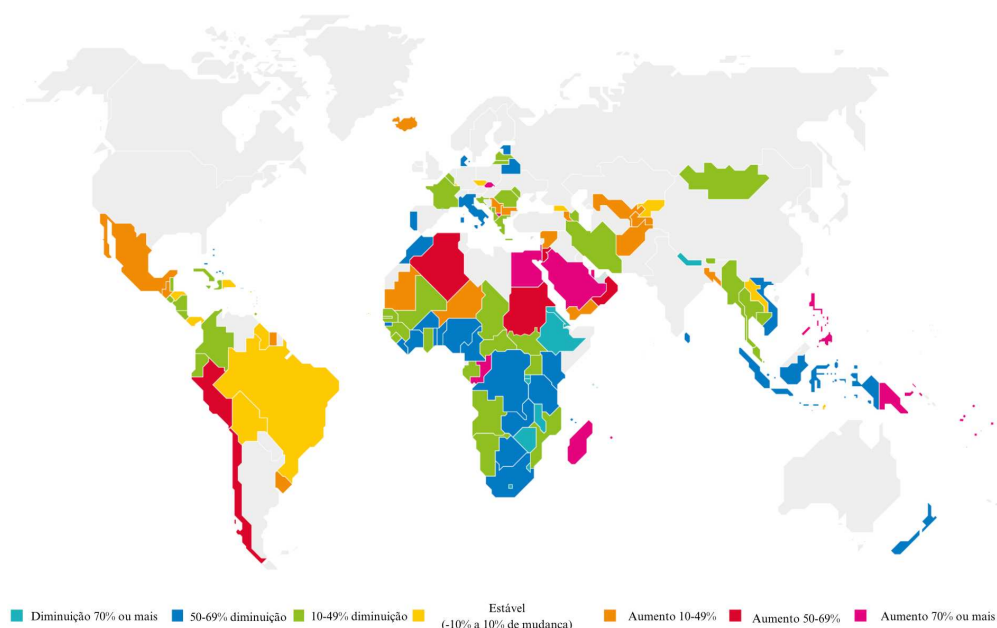


Figura 3 – Mudança no número de novas infeções por HIV, 2010 a 2022 (Adaptado de UNAIDS Global AIDS Update, 2023)

1.5.2 HIV em Portugal

Em 2023, foram notificados 804 novos casos de HIV, tendo ocorrido o seu diagnóstico no ano de 2022, a maioria em indivíduos com idade superior a 15 anos, do sexo masculino (75,5%). No entanto, observamos um declínio no número de diagnósticos, comparando com o ano de 2018 (Direção-Geral da Saúde & Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2023).

Em 2021, ocorreu um número superior de diagnósticos (1072 diagnósticos) relativamente aos notificados em 2020 (960 diagnósticos). A pandemia do COVID-19 pode ter tido impacto nos diagnósticos e nas notificações, não sendo claro se o aumento de notificações se deve a restrições no acesso ao diagnóstico, a alterações de comportamentos ou outros problemas não identificados, no ano de 2020. Este número superior de diagnósticos foi provisório, já apresentando diminuição no ano de 2022 (804 diagnósticos). (Direção-Geral da Saúde & Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2023)

2 Metodologia

Na presente monografia, o método adotado para realizar a revisão da literatura foi a pesquisa nos motores de busca Pubmed, Medscape, ScienceDirect e Web of Science. A recolha teve como principal objetivo trabalhos publicados a partir do ano 2020. No entanto, também foram considerados alguns trabalhos de anos anteriores, que fazem sentido no decorrer da produção da monografia. As palavras-chave utilizadas foram: HIV, terapêutica antirretroviral, long-acting, PrEP e terapêutica injetável.

3 Desenvolvimento

3.1 Terapêutica antirretroviral, passado, presente e futuro

O tratamento do HIV tem como objetivo principal a redução da mortalidade e da morbidade causada pelo vírus e pelas condições associadas. Com isto aumentamos a sobrevivência, melhoramos a qualidade de vida e prevenimos a transmissão do HIV. Como a infecção pelo HIV é uma infecção crónica, é importante encontrar terapêuticas que promovam a adesão, levando à supressão virológica e prevenindo a seleção de resistência aos antirretrovirais (WHO, n.d.).

Em 1987, foi aprovada, pela FDA (*Food and Drug Administration*), a primeira terapêutica para o tratamento do HIV, a Zidovudina (NRTI). A sigla ART (terapêutica antirretroviral) é referente ao uso de antirretrovirais para o HIV. Esta terapêutica é recomendada a todas as pessoas que tenham diagnóstico de HIV e deve ser iniciada o mais rápido possível, após o diagnóstico. O doente que faz ART realiza habitualmente, um regime de medicação combinada diária. Normalmente, o regime é iniciado com dois ou três antirretrovirais pertencentes a pelo menos dois tipos de classes diferentes, devendo este incluir um inibidor da integrase associado à lamivudina ou a dois inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (Anexo 1). Não existindo cura para esta doença, o tratamento destina-se a impedir que o vírus se replique, consequentemente prolongar o tempo de vida das pessoas que vivem com o HIV, e a reduzir a transmissão da infecção (Kemnic & Gulick, 2022; Miranda et al., 2023).

O objetivo dos medicamentos para o HIV é impedir a replicação viral e recuperar o sistema imune. Existem, atualmente, as seguintes classes de fármacos utilizados na terapêutica antirretroviral: os inibidores análogos dos nucleósidos da transcriptase reversa (NRTI), os inibidores não análogos dos nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI), os inibidores da protease (IP), os inibidores da integrase (INI), o inibidor da fusão (FI), o antagonista dos recetores das quimiocinas (CRA), o inibidor pós-fixação, o inibidor de ligação e, por fim, descoberto mais recentemente em 2022, o inibidor da cápside. Alguns destes medicamentos encontram-se representados na tabela 1 (Kemnic & Gulick, 2022).

Tabela 1 - Anos de descoberta de alguns antirretrovirais para o tratamento do HIV (Adaptado de HIVinfo.NHI.gov, 2024)

1985-89	1995-99	2000-04	2005-09	2010-14	2015-19	2020-24
1987 Zidovudina (NRTI)	1995 Lamivudina (NRTI) 1996 Nevirapina (NNRTI) Ritonavir (IP) 1998 Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)	2001 Tenofovir DF (NRTI) 2003 Atazanavir (IP) Emtricitabina (NRTI) Efurvitide (FI) Fosamprenavir (IP)	2005 Tipranavir (IP) 2006 Darunavir (IP) 2007 Maraviroc (CRA) Raltegravir (INI) 2008 Etravirina (NNRTI)	2011 Nevirapina (NNRTI) Rilpivirina (NNRTI) 2013 Dolutegravir (INI) Cobicistat	2015 Doravirina (NNRTI) Ibalizumab-uiyk	2021 Cabotegravir (INI) 2022 Lenacapavir

Atualmente, o desenvolvimento de novas moléculas e novas formas de tratamento antirretroviral encontram-se focadas em providenciar perfis de elevada segurança e no aumento da conveniência relativamente aos cuidados de saúde. A evolução dos novos agentes proporcionou agentes de longa duração e uma nova tecnologia a nível dos medicamentos como implantes subdérmicos, injeções de nanomedicamentos, bombas subcutâneas e adesivos de microagulhas, que continuam em estudos para serem a próxima forma de tratamento do HIV. O tratamento antirretroviral long-acting (LA) veio inovar por completo o método de tratamento desta doença crónica (Kim, 2021).

3.2 Mecanismos de ação

3.2.1 Inibidores análogos dos nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa (NRTI)

Os NRTIs inibem as atividades da polimerase da transcriptase reversa, que desempenha um papel fundamental no ciclo de replicação do HIV. Competem com os desoxinucleótidos naturais por incorporação na cadeia crescente de DNA viral. No entanto, estes não possuem um grupo 3'-hidroxilo na porção desoxirribose, levando à sua incorporação, impedindo o próximo desoxinucleótido de formar a ligação fosfodiéster 5'-3' necessária para o crescimento da cadeia de DNA. Como resultado obtemos uma terminação de cadeia na síntese de DNA. Os mesmos são: o Abacavir (ABC), a Didanosina (ddI), a Emtricitabina (FTC), a Estavudina (d4T), a Lamivudina (3TC), o Tenofovir alafenamina (TAF), o Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e a Zidovudina (AZT) (Nastri et al., 2023).

3.2.2 Inibidores não análogos dos nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI)

Estes inibidores não se encontram incorporados ao nível do DNA viral. Os mesmos proporcionam a inibição do movimento da transcriptase reversa, que é necessária para a realização da síntese do DNA. Estes ligam-se diretamente à enzima, bloqueando-a, e impedem a transcrição reversa, não ocorrendo a replicação do HIV. Nos dias de hoje encontram-se nesta classe o Efavirenz (EFV), a Etravirina (ETR), a Nevirapina (NVP), a Rilpivirina (RPV) e a Doravirina (DOR) (Kemnic & Gulick, 2022; Nastro et al., 2023).

3.2.3 Inibidores da protéase (IP)

Na classe dos IPs apresentam-se o Atazanavir (ATV), o Darunavir (DRV), o Fosamprenavir (FPV), o Indinavir (IDV), o Lopinavir (LPV), o Ritonavir (RTV), o Saquinavir (SQV) e o Tipranavir (TPV). Estes bloqueiam a clivagem proteolítica dos precursores proteicos essenciais para a produção de partículas virais, ligando-se à protéase do HIV-1. O resultado deste bloqueio é a formação de partículas virais imaturas e não infecciosas. A inibição da protéase interfere efetivamente com uma fase vital do ciclo de replicação do HIV (Eron, 2000).

O Cobicistat (COBI) é um potenciador farmacocinético. Este provoca o aumento da concentração plasmática de outros antirretrovirais, o Atazanavir e o Darunavir, inibindo a proteína CYP3A humana através de interação direta. O COBI pode ser utilizado como alternativa ao RTV, apresentando menos interações medicamentosas, menos efeitos adversos e combinações de dose fixa, reduzindo a carga de comprimidos e melhorando a adesão à terapêutica (G. Li et al., 2022; Ruxrungtham et al., 2015).

3.2.4 Inibidores da integrase (INI)

Os inibidores da integrase provocam um bloqueio na ação desta enzima. Este bloqueio evita a inserção do genoma viral no DNA da célula hospedeira. Temos como inibidores da integrase: o Raltegravir (RAL), o Elvitegravir (EVG), o Dolutegravir (DTG), o Bictegravir (BIC) e o Cabotegravir (CAB) (Kemnic & Gulick, 2022).

3.2.5 Inibidor da fusão (FI)

Para o vírus do HIV entrar na célula do hospedeiro é necessário que ocorra a ligação e a fusão do vírus à célula. O Efurvitide (T-20) interrompe essa ligação e fusão,

proibindo a entrada do vírus. O mesmo liga-se à gp41, interrompendo a ligação à membrana. No entanto este inibidor quase não é utilizado, só em casos muito específicos de resistência à terapêutica. O mesmo é administrado através de uma injeção subcutânea, duas vezes por dia (Church et al., 2004; Moranguinho et al., 2023).

3.2.6 Antagonista dos recetores das quimiocinas (CRA)

O Maraviroc (MRV) é o antagonista dos recetores das quimiocinas (CCR5), localizado nas células CD4+ humanas. Este bloqueia a interação entre o coreceptor CCR5 humano e a subunidade gp120 da glicoproteína do envelope viral, provocando a inibição da alteração conformacional da gp120, importante para a fusão do HIV-1 (Moranguinho et al., 2023).

3.2.7 Inibidor pós-fixação

O Ibalizumab-uiyk (IBA) é um anticorpo monoclonal, que impede a infeção das células T CD4+, provocando uma alteração conformacional que bloqueia a interação da gp120 e coreceptores de HIV. Ao existir uma ligação seletiva ao domínio, duas das células CD4+, permitem que o inibidor bloqueie a entrada do HIV sem provocar imunossupressão ou esgotar a contagem de células CD4+ (Iacob & Iacob, 2017).

3.2.8 Inibidor de ligação

O Fostemsavir (FTR) é hidrolisado na porção ativa Temsavir. Esta porção liga-se à gp120 do HIV-1, evitando a ligação viral ao recetor CD4+ celular, impedindo a ligação à célula hospedeira. A mesma porção pode ainda inibir as etapas pós-fixação dependentes de gp120, que são necessárias para a entrada viral nas células hospedeiras (Muccini et al., 2022).

3.2.9 Inibidor da cápside

O Lenacapavir (LEN) é um inibidor de longa duração, ligando-se diretamente com a interface entre a proteína da cápside (p24) e a subunidade dos hexâmeros. Este inibe a replicação do HIV-1 em vários passos do ciclo, como na captação regulada pela cápside do DNA próviral. O LEN bloqueia o transporte de proteínas importantes no interior do vírus, a montagem e a libertação do vírus. O mesmo interfere com o funcionamento de Gag/Gag-Pol, reduzindo a produção de subunidades da proteína da cápside e a formação

da mesma, pois interfere com a associação de subunidades à cápside, resultando na sua malformação. O mesmo encontra-se disponível em comprimido de administração oral e solução injetável, que iremos abordar mais à frente (Paik, 2022).

3.3 Tratamento long-acting

3.3.1 O que é?

As terapêuticas antirretrovirais atuais, de toma oral, apresentam uma taxa de efetividade muito elevada para a pessoa que vive com HIV, podendo ser utilizadas tanto na profilaxia de pré-exposição (PrEP), como no tratamento e na profilaxia pós-exposição (PEP). No entanto, existem algumas pessoas que não conseguem aderir à terapêutica convencional oral, necessitando de um regime alternativo (Kim, 2021).

A terapêutica long-acting (LA) é a mais recente inovação para o tratamento antirretroviral, vindo revolucionar por completo o método de tratamento desta doença crônica. A redução de deslocamentos para consultas clínicas, a melhoria na adesão ao regime terapêutico e a satisfação da pessoa que vive com HIV, são pontos muito fortes neste novo método terapêutico (Ullah Nayan et al., 2023).

Um dos exemplos deste tipo de terapêutica é a combinação entre o Cabotegravir (CAB) e a Rilpivirina (RPV), que foi recentemente otimizada para conseguir ser utilizada em injeções intramusculares (IM). São administradas duas injeções, uma de cada medicamento a cada um ou dois meses. Na Europa está aprovada a opção de dois em dois meses. Esta foi a primeira terapêutica LA aprovada para a supressão do HIV-1 em adultos e adolescentes. A última terapêutica aprovada também como terapêutica LA foi o Lenacapavir, utilizado especificamente em pessoas que apresentem multirresistência a outros antirretrovirais (Pinto et al., 2023; Ullah Nayan et al., 2023).

Atualmente, a descoberta de medicamentos para o tratamento do HIV está focada no desenvolvimento da terapêutica antirretroviral LA, como o CAB/RPV-LA. Outros fármacos que neste momento se encontram em fase de desenvolvimento clínico são o Islatravir (ISL), a Dapivirina (DPV), o Elsulfavarina (VM 1500) e o Ulonivirina (MK-8507). Podemos observar o seu respetivo alvo terapêutico na figura 4. O ISL é o único inibidor nucleósido da translocação da transcriptase reversa (NRTTI), enquanto o DPV, o MK-8507 e o VM 1500 são classificados como NNRTIs, e o DPV está a ser desenvolvido

para prevenção do HIV-1, sendo utilizado através de anel vaginal, de administração mensal. Existem, ainda, outras tecnologias emergentes de LA, como por exemplo os nanocristais de pró-fármacos e os implantes que podem vir a revolucionar ainda mais a terapêutica LA e a prolongar os intervalos de dosagem para seis em seis meses, melhorando a privacidade, por não existir necessidade de transportar toda a medicação cada vez que viaja ou vai requisitar ao seu hospital, a conveniência, por não necessitar de realizar a administração diária, aumentando a qualidade de vida e combatendo o estigma da pessoa que vive com o HIV (Ullah Nayan et al., 2023).

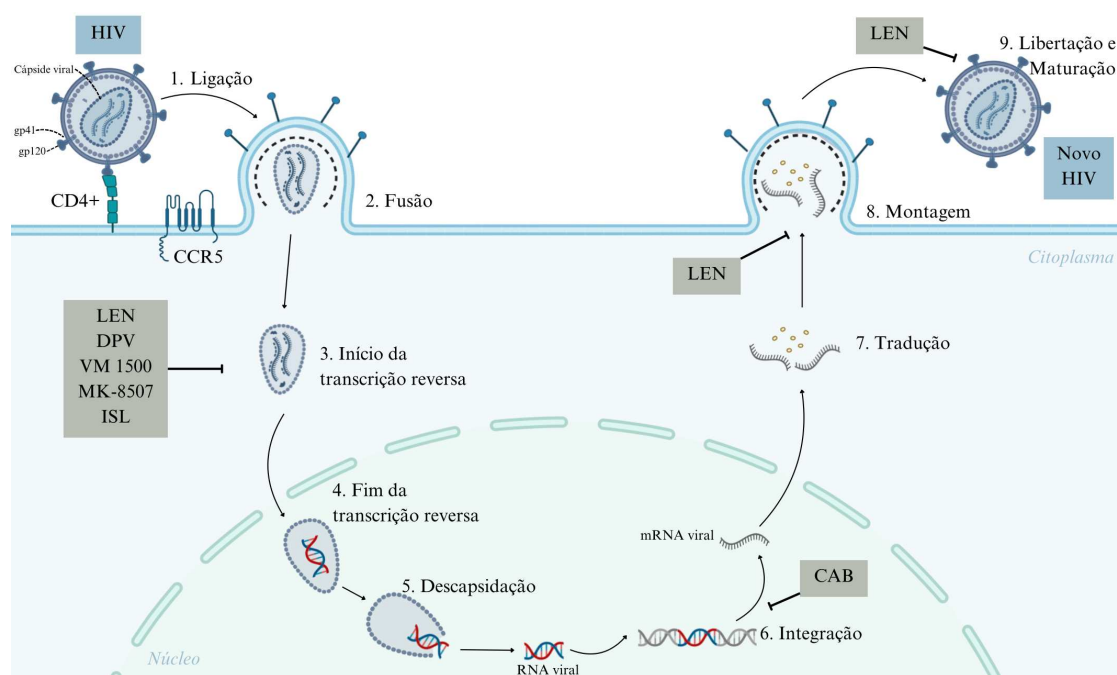


Figura 4 – Local de ação dos novos antirretrovirais long-acting (Adaptado de Ullah Nayan et al., 2023)

3.3.2 Cabotegravir e Rilpivirina

O Cabotegravir é um inibidor da integrase do HIV semelhante ao Dolutegravir. Num estudo realizado em indivíduos não infetados por HIV, a administração por via intramuscular ou subcutânea de uma nanosuspensão de concentração 200 mg/mL, demonstrou concentrações plasmáticas detetáveis até cinquenta e duas semanas, após a administração de uma única dose. Encontra-se, ainda, aprovado pela FDA o tratamento CAB-LA para a profilaxia pré-exposição (PrEP), sendo, na generalidade, bem tolerado, no entanto a maioria dos indivíduos relatou reações ligeiras no local da injeção (Flexner et al., 2021; Hodge et al., 2021).

A Rilpivirina é um inibidor não análogo dos nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI) aprovado como componente de terapia de combinação oral diária. Encontra-se em estudo uma suspensão de nanocristais de RPV (RPV-LA) que pode ser administrada via intramuscular a cada quatro a oito semanas. Um estudo de fase 1 da RPV-LA demonstrou concentrações plasmáticas do fármaco comparáveis às observadas com a administração oral do mesmo. Outro estudo de RPV-LA realizado para a PrEP, revelou que a concentração plasmática atingiu o pico no dia 6 e 8 após a administração, sendo detetadas no plasma, líquido cervicovaginal e no tecido vaginal e retal durante dose semanas (Flexner et al., 2021).

A terapêutica CAB/RPV-LA é a umas das mais recentes inovações no tratamento do HIV. A mesma é administrada através de duas injeções, uma para cada um dos seus princípios ativos, a cada um ou dois meses. Observou-se um aumento de resistência ao CAB nos regimes de dois meses em comparação com o regime de um mês, sugerindo uma explicação cuidadosa dos riscos e benefícios às pessoas que vivem com HIV, levando a cabo a decisão do melhor regime para cada utente. Ao existir uma menor carga na medicação oral diária, acredita-se que os utentes possam aceitar os potenciais efeitos secundários que a terapêutica LA injetável apresenta. Os participantes dos ensaios clínicos CAB/RPV-LA relatam que a nova medicação, em comparação com os regimes orais diários, é mais conveniente e mais fácil de integrar no dia a dia. Perante o início de um regime de CAB/RPV-LA, os prestadores de cuidados de saúde necessitam de avaliar o paciente quanto a uma potencial resistência ao CAB e ao RPV. O genótipo do HIV da pessoa a ser tratada é analisado para detetar a resistência aos antirretrovirais referidos. Caso a pessoa apresente resistência a estes princípios ativos, não poderá realizar esta terapêutica (Pinto et al., 2023; Scarsi & Swindells, 2021).

3.3.2.1 Critérios de elegibilidade e funcionamento do tratamento LA injetável

Os critérios de elegibilidade são fundamentais para compreender se o participante poderá ser adequado para entrar no ensaio clínico. A fim de iniciar uma pessoa num regime de tratamento LA injetável com Cabotegravir e Rilpivirina (CAB/RPV) é necessário avaliar a pessoa quanto a uma potencial resistência a estes fármacos (Pinto et al., 2023).

Os principais critérios de elegibilidade para os participantes receberem CAB/RPV-LA são: serem adultos (≥ 18 anos, independente do seu índice de massa corporal), apresentar carga viral indetetável documentada, ausência documentada de resistência ao CAB e à RPV, sendo necessária para garantir que não desenvolve mais resistência, e, por fim, a ausência de falhas no tratamento antirretroviral já realizado. Existindo outros critérios importantes como não necessitar de fazer tratamento para a Hepatite B, não se encontrar a tomar qualquer medicação que interaja com o tratamento, não estar grávida ou a planear engravidar (Elliot et al., 2024; Infarmed, 2024).

A fim de iniciar este novo regime terapêutico, será necessário iniciar com toma oral de dois comprimidos (CAB+RPV), durante um mês. Ao realizar este procedimento certificamo-nos que não existe qualquer efeito secundário grave a estes medicamentos. No último dia de tratamento de introdução oral, o utente terá de se deslocar até ao hospital para realizar as primeiras injeções, uma injeção intramuscular em cada nádega (CAB 600mg + RPV 900mg), repetindo o procedimento no mês seguinte (CAB 400mg + RPV 600mg), chamamos-lhe de “injeção de iniciação”. Ao finalizar as injeções de iniciação, irá realizar o procedimento de dois em dois meses (CAB 600mg + RPV 900mg), para dar continuidade à terapêutica (Infarmed, 2024; NHS, 2024).

3.3.2.2 Ensaios clínicos

Os ensaios clínicos são um fator chave para a introdução no mercado de novos fármacos. Neste capítulo apresento, a título de exemplo, três ensaios clínicos para entender a utilização dos novos fármacos antirretrovirais LA, dois ensaios para profilaxia e um para terapêutica antirretroviral.

O ensaio de fase 2a, ECLAIR, teve como objetivo avaliar a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética das injeções de CAB-LA em homens saudáveis sem risco elevado de infeção por HIV. O ensaio foi realizado em dez locais dos Estados Unidos da América, apresentando dupla ocultação, aleatório e controlado por placebo. Os participantes foram homens saudáveis, com idades entre os 18 e os 65 anos, considerados por não se encontrarem em risco elevado de contrair o HIV-1. No rastreio foi atribuído aleatoriamente os comprimidos de placebo ou de CAB 30 mg, a administração realiza-se uma vez por dia durante a fase de iniciação oral de quatro semanas, seguindo um período de eliminação de uma semana, realizando-se uma avaliação de segurança, após a qual são

realizadas três injeções intramusculares de CAB-LA 800 mg ou placebo salino, em intervalos de doze semanas. Tanto os participantes como o pessoal do centro de estudo foram aleatorizados para a atribuição do tratamento, desde a inscrição até à semana 41, onde ocorreu a última injeção. Os principais motivos de desistência no grupo CAB foram os acontecimentos adversos e a intolerância à injeção. As concentrações plasmáticas mínimas foram inferiores às previstas, no entanto o tempo de semivida da fase terminal estimada após a terceira injeção foi de 40 dias. Ocorreu aquisição de infeção em dois participantes, um no grupo placebo na fase de injeção e um no grupo CAB, 24 semanas após a injeção final. Apesar dos acontecimentos adversos sentidos, o CAB-LA apresentou-se bem tolerado e com um perfil de segurança aceitável. O regime de 800 mg a cada 12 semanas parece ser um regime subótimo à terapêutica, mas encontram-se investigações de dosagens alternativas (Markowitz et al., 2017).

Num outro ensaio de fase 3, HPTN 084, o objetivo foi avaliar a segurança e a eficácia do CAB-LA em comparação como o TDF/FTC oral diário para a prevenção do HIV em mulheres não infetadas. Este ensaio foi realizado em vinte locais de investigação clínica, em sete países da África Subsariana, apresenta-se como sendo randomizado, com dupla ocultação, duplo simulado e com controlo ativo. Os participantes foram mulheres entre os 18 e os 45 anos de idade, com relatos de pelo menos dois episódios de relações sexuais vaginais nos 30 dias anteriores, em risco de infeção pelo HIV e que concordassem em utilizar um método contraceptivo reversível de longa duração. Atribuiu-se aleatoriamente os diferentes grupos aos participantes, o grupo CAB que se apresenta como CAB ativo com TDF-FTC placebo e o grupo TDF-FTC que apresenta TDF-FTC ativo com CAB placebo. Tanto os participantes como a equipa do estudo foram mascarados para a atribuição do grupo de estudo, com exceção do farmacêutico do centro, responsável pela preparação do protocolo do estudo. Os participantes iniciaram o estudo com cinco semanas de toma diária do medicamento, seguido de injeções IM de oito em oito semanas, após um intervalo inicial de quatro semanas, em conjunto com os comprimidos orais diários. Os participantes que interromperam as injeções passaram a TDF-FCT diário durante 48 semanas. Foram observadas quarenta infeções, quatro no grupo CAB e trinta e seis no grupo TDF-FTC. Obteve-se uma percentagem de 93% relativamente à cobertura da injeção pessoas-ano, tendo como taxas de eventos adversos semelhantes em ambos os grupos, com exceção das reações no local da injeção, que foram superiores no grupo CAB, mas não resultaram em descontinuação da injeção. Podemos

concluir, que apesar de ambas as terapêuticas serem seguras, bem toleradas e eficazes na prevenção do HIV, o CAB foi superior ao TDF-FTC na prevenção da infecção pelo HIV em mulheres (Delany-Moretlwe et al., 2022).

No ensaio clínico LATTE-2, um estudo de fase 2b randomizado, foi avaliado o CAB-LA+RPV-LA para a manutenção da supressão viral do HIV-1 durante 96 semanas. O objetivo do estudo foi selecionar um regime de dosagem IM com base na comparação da atividade antiviral, tolerabilidade e segurança dos dois regimes IM em relação ao CAB oral mais ABC-3TC. Os participantes selecionados são adultos sem tratamento e não infectados com HIV-1. No início receberam 30mg de CAB oral mais 600-300mg de ABC-3TC uma vez ao dia. Passado um período de indução de vinte semanas, os participantes com supressão viral (RNA do HIV-1 plasmático <50 cópias por mL) foram atribuídos aleatoriamente ao CAB-LA+RPV-LA, com intervalos de quatro semanas (com dosagem 400mg de CAB-LA e 600mg de RPV-LA, duas injeções de 2mL) ou oito semanas (com dosagem de 600mg de CAB-LA e 900mg de RPV-LA, 2 injeções de 3mL), ou CAB oral contínuo com o ABC-3TC. Às 32 semanas após a randomização, ambos os regimes de ação prolongada corresponderam ao objetivo de supressão viral (94% no grupo de 4 semanas e 95% no grupo de 8 semanas) comparando com o grupo de toma oral (91%). Na semana 96, a supressão viral foi mantida em 84% do grupo do tratamento oral, 87% no grupo de 4 semanas e 94% no grupo de 8 semanas. Ocorreu insuficiência virológica em três dos participantes, um do grupo de tratamento oral e dois do grupo de 8 semanas. As reações adversas mais frequentes foram as no local da injeção, classificadas como leves ou moderadas e ocasionalmente causaram a descontinuação da terapêutica (dois participantes). Podemos concluir que a combinação dos dois medicamentos injetáveis de ação prolongada foi tão eficaz como a terapia oral diária, bem aceite e bem tolerada por parte dos participantes (Margolis et al., 2017).

3.3.2.3 Eficácia e Segurança

É importante notar que a disponibilidade de um tratamento mais simples demonstra grandes reduções na transmissão do HIV. O tratamento LA apresenta intervalos de administração de dose mais longos, melhorando significativamente a adesão ao tratamento e reduzindo a dosagem diária necessária de medicação.

A meta-análise “Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Agents for HIV-1: Systematic Review and Meta-Analysis”, avaliou a segurança e a eficácia de antirretrovirais LA em pacientes com HIV, tanto na prevenção como no tratamento. A mesma abordou os ensaios clínicos referidos no ponto anterior. Esta meta-análise demonstra que os participantes têm um perfil de segurança favorável para os antirretrovirais LA, tanto em termos de prevenção como tratamento, também relevando melhor eficácia que o tratamento oral diário utilizado atualmente. O ensaio ECLAIR apresentou diferenças nos efeitos adversos relacionados com os medicamentos entre dois grupos do ensaio, no entanto não foram efeitos adversos significativos e graves, tendo pouco impacto no participante e não constituindo risco para a vida do mesmo (Wang et al., 2023).

É de notar que a adesão tem um efeito substancial na eficácia do tratamento, como demonstrado no ensaio HPTN 084. No grupo CAB-LA a maioria das infecções ocorreram devido a baixas concentrações plasmáticas pelos participantes não terem realizado a injeção a tempo ou a infecção ter alastrado na fase de administração oral. O ensaio HPTN 084 demonstrou uma maior eficácia por parte do CAB-LA em relação ao TDF. No entanto ocorreram quatro infecções de rutura no grupo CAB-LA do ensaio HPTN 084. Estas podem dever-se a baixas concentrações de CAB no plasma ou tecido retal ou resistência ao medicamento (Wang et al., 2023).

O CAB-LA em conjugação com a RPV-LA demonstrou que os participantes sofreram mais efeitos adversos do que os participantes que realizaram medicação oral diária, no entanto, o principal efeito adverso sentido é reação no local da injeção, sendo bastante tolerável e diminuindo à medida que o avanço do estudo decorria. Por outro lado, a maioria dos efeitos adversos relacionados com o medicamento foi a febre, sendo um sintoma subjetivo e podendo afetar os resultados experimentais. Observou-se, ainda, uma menor incidência de reação adversa no local da injeção na fase inicial do que na fase de manutenção, podendo dever-se à tolerância às injeções de longa duração. Os grupos de controle dos estudos continuaram com a sua medicação oral diária, ao passo que os grupos de intervenção foram submetidos à mudança da terapêutica, podendo aumentar os efeitos adversos observados, nos grupos de ação prolongada. No entanto, mesmo quando existiu alteração na medicação oral diária para CAB+RPV, os resultados de segurança não foram significativamente diferentes dos que utilizaram CAB-LA+RPV-LA. Existiu um nível de

satisfação maior, por parte dos participantes, com a utilização de CAB+RPV (Wang et al., 2023).

Os ensaios clínicos demonstraram não existir diferença significativa entre o CAB-LA+RPV-LA e os medicamentos orais diários em termos do ponto final de eficácia primário, sendo que o CAB-LA+RPV-LA apresentou uma boa supressão virológica nos participantes, com a vantagem de um longo intervalo entre injeções, provando ser superior aos agentes orais diários. Em participantes que realizaram o tratamento CAB-LA+RPV-LA durante mais de dois anos demonstraram uma taxa de supressão viral do HIV-1 a um nível elevado, indicando que este tratamento tem capacidade de suprimir a carga viral durante muito tempo. Estes dados demonstram que o tratamento LA é duradouro e com potencial para vir a ser mais utilizado no futuro. Nos participantes que atinjam a supressão virológica com o seu tratamento antirretroviral atual não são recomendados ajustamentos no regime, no entanto, pode ser considerado em alguma situação específica, como simplificação do regime, reduzindo número de comprimidos diários ou a frequência de administração, facilitando a alteração do medicamento. Os participantes que alteraram suavemente de fármacos orais diários para tratamento LA foram capazes de manter níveis elevados de supressão virológica, sem diferenças significativas na eficácia comparando com os pacientes que já realizavam LA, apoiando os indivíduos que estão atualmente a receber terapêutica oral e desejam mudar para LA. Sendo o tratamento LA o futuro da terapêutica antirretroviral, CAB-LA + RPV-LA pode vir a ser uma boa estratégia de mudança (Wang et al., 2023).

O tratamento CAB-LA+RPV-LA demonstra uma melhoria na adesão dos pacientes, por proporcionar um regime de dosagem mais conveniente e otimizou o regime oral diário em indivíduos que vivem com o HIV, alcançando e mantendo eficazmente a supressão virológica. O mesmo obteve um bom desempenho em termos de segurança e tolerância ao uso do medicamento em pacientes infetados, elevando o tratamento do HIV a outro nível (Wang et al., 2023).

3.3.3 Lenacapavir

O Lenacapavir (LEN) é o mais recente desenvolvimento de uma nova classe de antirretrovirais. É um inibidor da cápside e interfere em várias fases do ciclo de replicação viral, como se pode observar na figura 5. O LEN inibe a replicação viral nas fases iniciais

e tardias do ciclo de replicação do HIV, a proteína da cápside (p24) envolve o genoma viral e apresenta um papel fundamental na replicação viral. O LEN liga-se à cápside, através de uma bolsa, entre dois monómeros adjacentes da cápside, podendo inibir a rotura do invólucro da cápside, estabilizando-o nas fases iniciais do ciclo de replicação do HIV. O mesmo interfere ainda com o transporte de complexos virais que ocorrem através do poro nuclear, visto que apresentam o mesmo local de ligação da cápside que ajuda à importação e integração nuclear viral. Nas fases finais do ciclo de replicação do vírus, o LEN distorce o polímero da cápside, promovendo uma estrutura anormal do vírus e a inibição da sua maturação. O mesmo demonstrou uma elevada potência antivírica, estabilidade metabólica, baixa solubilidade aquosa e depuração sistémica, um tempo de semivida longo, permitindo uma administração subcutânea (SC) de libertação prolongada ultralonga (Agrahari et al., 2022; Kim, 2021).

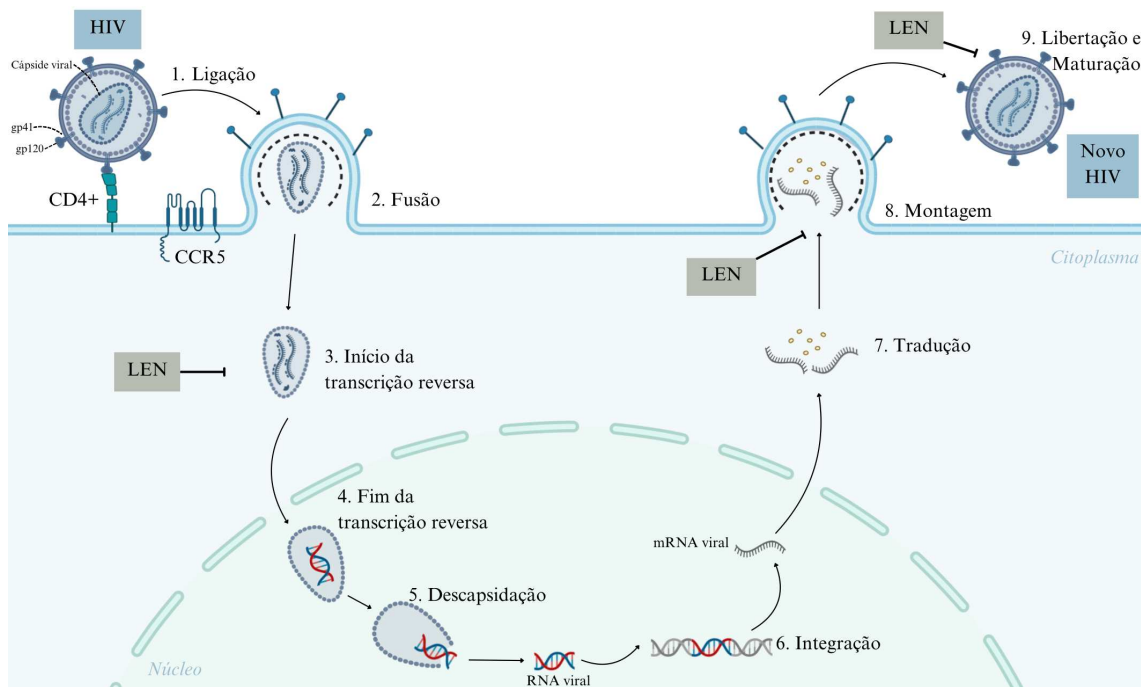


Figura 5 – Mecanismo de ação do Lenacapavir (Adaptado de Dzinamarira et al., 2023)

O LEN tem sido utilizado em casos de indivíduos que apresentem uma elevada experiência de terapêutica antirretroviral e infetados com estirpes de HIV-1 multirresistentes. O tratamento LEN-LA é administrado sob a forma de injeção SC, duas vezes por ano, em conjunto com um regime de fundo otimizado, sendo concebido para ir libertando lentamente medicamento no local da injeção. O mesmo é iniciado com uma toma oral de LEN, visto que o pico de concentração máxima com a toma oral do

comprimido é medido após quatro horas, enquanto através de injeção SC o pico de concentração ocorre oitenta e quatro dias após a injeção, necessitando assim de uma fase de carga inicial através da toma oral do comprimido. O mesmo demonstrou eficácia tanto em indivíduos com elevada experiência em tratamento como em indivíduos *naïves*. (Paik, 2022; Perri, 2023; Ullah Nayan et al., 2023).

O tratamento inicia-se com a administração oral de LEN 600mg por dia, no primeiro e segundo dia e 300mg no oitavo dia; iniciando as injeções subcutâneas no décimo quinto dia com uma concentração de 927mg. No tratamento de manutenção, é administrado a dosagem de 927mg de seis em seis meses a partir da data da última injeção, via SC. Em pacientes com insuficiência hepática e renal não são necessários ajustes de dose, no entanto, em doentes com doença renal terminal a utilização de LEN não foi estudada, sendo necessário ter especial cuidado caso o mesmo seja administrado. A sua administração encontra-se contraindicada em pacientes que estejam a receber indutores fortes da CYP3A, da glicoproteína-P e da UDP-glucuronosiltransferase 1A1 (Paik, 2022).

3.3.4 Islatravir

O Islatravir é um inibidor nucleósido da translocação da transcriptase reversa (NRTTI), que retém o seu grupo 3'-hidroxilo, ao contrário de qualquer inibidor análogo dos nucleótidos da transcriptase reversa. A inclusão do trifosfato-islatravir no local ativo da enzima, bloqueia a translocação do iniciador, interrompendo a replicação sem causar a terminação direta da cadeia, levando à sua designação como NRTTI. O mesmo encontra-se em estudo para o tratamento e prevenção do HIV (Flexner et al., 2021; Matthews et al., 2021).

O ISL é seguro e bem tolerado em animais e apresenta uma potência notável no tratamento e na prevenção do HIV. A sua principal mutação de resistência selecionada pelo ISL é a M184V, a mesma da Lamivudina e da Emtricitabina, no entanto as concentrações do fármaco *in vivo* são, geralmente, suficientemente altas para prevenir a replicação do HIV (Flexner et al., 2021).

O mesmo pode ser incorporado em impantes de polímeros, como os aprovados para a concentração hormonal, e libertar concentrações eficazes em animais de laboratório durante mais de um ano. Num estudo de fase 1, num candidato seronegativo para o HIV, o impante de ISL produziu concentrações plasmáticas do fármaco superiores

ao objetivo antivírico para doze semanas, surgindo assim a possibilidade de sustentar as concentrações antirretrovirais por mais de um ano, com um único implante. Os implantes de ISL podem vir a ser utilizados para a profilaxia pré-exposição do HIV ou combinados com outros antirretrovirais para o tratamento primário ou terapêutica de manutenção do HIV. Visto que o metabolito ativo do ISL é um nucleósido trifosfato, extremamente potente e com um tempo de semivida longo, encontra-se em desenvolvimento o ISL oral, podendo ser administrado uma vez por semana ou uma vez por mês, para o tratamento preventivo do HIV (Flexner et al., 2021).

3.3.5 Dapivirina

A Dapivirina é um potente NNRTI contra infecções por HIV-1. A Agência Europeia do Medicamento, em 2020, aprovou o anel vaginal de DPV para a profilaxia pré-exposição de infecção por HIV-1. O anel vaginal deve ser aplicado mensalmente e é formado de elastômero de silicone que contém 25mg de DPV. É administrado para reduzir o risco de infecção pelo HIV-1 através de relações sexuais vaginais em mulheres seronegativas, em combinação com práticas sexuais mais seguras quando a profilaxia oral de pré-exposição não pode ser utilizada ou não está disponível (G. Li et al., 2022).

Embora tenham sido consideradas as aplicações de gel, película, comprimido, cápsulas gelatinosas moles e o anel para administrar a DPV por via vaginal, o anel vaginal acabou por ser selecionado devido à sua fácil aplicação e utilização, e à baixa frequência de administração (administração mensal), proporcionando uma administração sustentada e controlada da DPV nos fluidos cervicovaginais e nos tecidos vaginais. Encontram-se, ainda, a ser investigados outros métodos de administração, como por exemplo, em gel, os lubrificantes e os géis de limpeza íntima (G. Li et al., 2022).

3.3.6 Elsulfavarina

A Elsulfavarina é um pró-fármaco de nova geração dos NNRTIs, sendo a sua forma ativa a sulfonamida VM1500A. Em 2009, a empresa de biotecnologia Viriom entrou em acordo com a Roche para o desenvolvimento e comercialização deste medicamento, para o tratamento do HIV. Este fármaco só se encontra aprovado na Rússia, não se encontra a ser utilizado na Europa nem nos Estados Unidos da América. (Supuran et al., 2021).

Durante os ensaios clínicos, a Elsufavarina demonstrou uma excelente eficácia antivírica em doentes a iniciar terapêutica antirretroviral pela primeira vez. A resposta virológica ao mesmo tempo apresentou-se comparável com os doentes tratados com o Efavirenz, demonstrando uma tolerabilidade superior e menos efeitos secundários. A Elsufavirina obteve a sua primeira aprovação na Rússia, em 2017, para o tratamento de infeções por HIV-1 em combinação com outros medicamentos antirretrovirais (Supuran et al., 2021).

A Elsufavarina demonstrou ser rapidamente convertida em VM1500A, demorando $t_{1/2} \approx 2h$, sendo o VM1500A eliminado muito mais lentamente, $t_{1/2} > 5$ dias. Este perfil farmacocinético é determinado pela absorção da fração primária da sulfonamida pelos glóbulos vermelhos, sendo acumulado através da ligação reversível à anidrase carbónica. O fármaco ligado à anidrase carbónica é depois libertado lentamente para o plasma, atingindo as células alvo. Este acontecimento determina a necessidade de menores dosagens, melhorando a adesão das pessoas que realizam o tratamento e, conseqüentemente, melhorando o tratamento a longo prazo e a prevenção do HIV (Supuran et al., 2021).

3.3.7 Ulonivirina

A Ulonivirina (MK-8507) encontra-se em fase de investigação e é um NNRTI a ser desenvolvido para o tratamento da infeção pelo HIV-1. Dados pré-clínicos demonstram que a Ulonivirina apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade favorável e propriedades farmacocinéticas que suportam a sua administração uma vez por semana. Os estudos farmacocinéticos comprovam que as concentrações plasmáticas de estado estacionário são atingidas após a primeira semana de administração. (Gillespie et al., 2022).

3.4 Profilaxia pré-exposição

A profilaxia pré-exposição (PrEP) surgiu como uma estratégia de prevenção para a transmissão do HIV. Atualmente, encontra-se aprovada uma única formulação para a PrEP, no entanto, a investigação de novos fármacos e novos sistemas de administração para a prevenção do HIV perdura. A propagação do HIV continua a ser uma preocupação a nível mundial, necessitando todos os dias de ajuda para diminuir a propagação do mesmo. Por não existir uma vacina contra o HIV, encontram-se em constante

desenvolvimento outras estratégias que previnem a transmissão do HIV. A PrEP permite que os indivíduos seronegativos, que apresentam um risco elevado de exposição ao vírus, como por exemplo, por apresentarem um parceiro sexual seropositivo, reduza consideravelmente o risco de desenvolver uma infecção pelo HIV. A sua eficácia é bastante elevada, no entanto, a mesma depende sempre da adesão do indivíduo ao regime terapêutico prescrito, podendo representar um problema significativo em países que apresentem baixo e médio rendimento (Straubinger et al., 2020).

Atualmente, defende-se a administração contínua, semelhante ao utilizado no regime terapêutico para a supressão viral em pacientes infetados. No entanto, tem havido alguma discussão sobre um melhor regime terapêutico, podendo ser benéfico promover a terapêutica PrEP durante períodos de maior risco de exposição, confiando em regimes de profilaxia de pós-exposição para prevenir infecções após exposições inesperadas durante períodos de baixo risco. Algumas destas considerações proporcionaram a investigação e o desenvolvimento de formulações PrEP de longa duração como implantes subdérmicos e subcutâneos, injeções intramusculares de libertação prolongada, géis vaginais e retais, anéis intravaginais e películas dissolventes. Esta terapêutica encontra-se em rápida evolução, apresentando uma variedade de compostos e formulações antirretrovirais em investigação (Straubinger et al., 2020).

3.4.1 Qual a terapêutica utilizada atualmente?

A PrEP é uma abordagem relativamente recente no combate à epidemia do HIV. A principal via de administração dos antirretrovirais comercializados atualmente apresenta-se em comprimidos orais diários, em regime de comprimido único, sendo um regime de dosagem simplificado, conveniente para o indivíduo e de baixo custo de produção. O único tratamento aprovado é o Tenofovir (TDF) em conjunto com a Emtricitabina (FTC), que já existia como terapêutica antirretroviral oral diária indicada no tratamento de infeções ativas pelo HIV-1, sendo em 2012 aprovada para a PrEP em indivíduos com elevado risco de contrair o HIV. Ao incorporar dois análogos de nucleótidos diferentes é capaz de proporcionar um efeito sinérgico, reduzindo o impacto da resistência a qualquer um dos dois medicamentos individualmente. Além de que a utilização de análogos nucleótidos durante a transcrição reversa é um processo saturável. Cada sequência de DNA viral apresenta um número finito de nucleósidos, ao visar os mesmos a probabilidade de incorporar um análogo de nucleósido inibidor aumenta. A

PrEP deve ser utilizada em momentos de risco elevado de aquisição do HIV (Agrahari et al., 2022; Straubinger et al., 2020).

Este regime terapêutico oral diário reduz o risco de contrair o HIV em cerca de 99% com uma adesão perfeita à terapêutica e em mais de 75% com uma utilização típica, no entanto, estes valores dependem sempre da população e dos utilizadores da mesma, podendo diminuir consoante a adesão tomada pelos utilizadores. Posto isto, é conveniente existir um regime mais facilitado, com uma dosagem mais potente, menos dependente do utilizador e de ação mais duradoura, para ultrapassar o desafio da fraca adesão por parte dos utilizadores (Agrahari et al., 2022).

Realizaram-se estudos que investigaram a captação da distribuição do TDF e da FTC em vários tecidos do corpo humano, como tecido vaginal, cervical e retal, a fim de relacionar as concentrações nos tecidos com o efeito protetor contra a infecção pelo HIV. Um dos estudos sugeriu que o TDF apresenta maior distribuição no tecido colorretal, enquanto o FTC encontra-se mais predisposto para acumular-se no trato genital feminino. A distribuição dos nucleótidos endógenos apresenta especificidade tecidual, sendo bastante mais elevada no tecido do trato genital feminino. Devido a estas características de distribuição celular, pressupôs-se que a adesão a duas de sete doses semanais de TDF oral com ou sem FTC era suficiente para ocorrer proteção no tecido colorretal, enquanto é necessário no mínimo seis de sete doses semanais para proteção do trato genital feminino da infecção pelo HIV (Straubinger et al., 2020).

3.4.2 Prevenção através de LA

Como já discutido nos pontos anteriores, a terapêutica LA veio trazer inovação e facilidade na administração da medicação. Continuando a epidemia de HIV/SIDA a ser uma grave crise mundial, é importante o desenvolvimento de métodos terapêuticos mais práticos, seguros e eficazes, que ajudem a reduzir com eficiência a transmissão sexual e a infecção pelo HIV. Satisfazendo, assim, as necessidades dos utilizadores e dos prestadores de cuidados de saúde a nível mundial, minimizando os encargos para o sistema nacional de saúde e promovendo a adoção e adesão terapêutica.

Alguns dos antirretrovirais apresentam um tempo de semivida plasmática curta e metabolismo de primeira passagem, exigindo doses orais diárias elevadas para manter as concentrações terapêuticas ou profiláticas, trazendo obstáculos à adesão terapêutica. A

necessidade da toma diária de antirretrovirais por via oral manifesta outros obstáculos como a quantidade de comprimidos e a fadiga, podendo afetar a adesão negativamente, a degradação de moléculas sensíveis devido ao ambiente gastrointestinal ser ácido, a prevenção da absorção do fármaco pela barreira mucosa gastrointestinal, produzindo uma diminuição na biodisponibilidade oral e na concentração terapêutica plasmática e, por fim, a exigência de uma adesão rigorosa ao regime terapêutico. Em virtude destas questões, a toma diária de antirretrovirais em doses orais elevadas é necessária durante toda a vida da pessoa que vive com o HIV, provocando preocupações quanto às toxicidades relacionadas com os medicamentos. A terapêutica LA veio melhorar muitos destes problemas, tornando-se necessário o desenvolvimento de terapêuticas de ação prolongada e de sistemas de administração de medicamentos, tanto para a prevenção como para o tratamento do HIV (Agrahari et al., 2022).

No ano de 2020, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou a utilização do anel vaginal de DVR nos países em desenvolvimento, para mulheres com 18 anos ou mais. Esta aprovação foi sustentada ainda pela OMS (Organização Mundial de Saúde) e aprovada pelas autoridades reguladoras, já aceites em cinco países africanos, tornando-se uma opção adicional de prevenção de longa duração para as mulheres africanas. O anel de DVR é um anel de silicone flexível que liberta a DVR localmente na vagina, proporcionando proteção durante um mês. As aprovações para a utilização do anel de DVR basearam-se em resultados significativos de dois ensaios clínicos de fase 3, duplamente cegos e controlados por placebo. Os mesmos não apresentaram quaisquer efeitos adversos significativos no tratamento e uma diminuição de cerca de 30% no risco de infeção pelo HIV. Uma outra análise revelou ainda nas participantes com utilização consistente do anel, o risco de infeção por parte do HIV variou entre 75% e 91%. Outro estudo em mulheres que foram aleatoriamente selecionadas para o anel com DVR e para o TDF/FTC oral diário, num desenho cruzado e após isto deixado ao seu critério de escolha, demonstrou que as raparigas adolescentes e mulheres mais jovens podem apresentar uma elevada adesão ao anel vaginal. Sendo o anel de DVR uma opção de PrEP para muitas mulheres de alto risco. O mesmo apresenta algumas limitações, como o uso apenas por mulheres, a proteção de um mês, a dependência do usuário, potenciais efeitos colaterais urogenitais e necessidades de troca frequentes (Agrahari et al., 2022; Henderson et al., 2023).

A FDA aprovou uma nanosuspensão injetável intramuscular de CAB, sendo o primeiro produto sistémico LA aprovado para a prevenção do HIV-1. Em dois ensaios de fase 3, o CAB-LA administrado uma vez a cada dois meses apresentou maior eficácia do que o TDF/FTC oral diário para a prevenção do HIV. Em 2021, o FDA aprovou o CAB-LA para o uso em adultos e adolescentes de risco para a PrEP, para reduzir o risco de HIV adquirido sexualmente. Ao apresentar taxas de eficácia muito boas, em dois estudos diminuindo em 69% e 90% a incidência do HIV em comparação com o TDF/FCT oral diário, e um excelente perfil de segurança, o CAB-LA tornou-se num grande avanço no domínio da prevenção do HIV. No entanto, esta terapêutica LA pode apresentar algumas limitações para ser implementada nos países em desenvolvimento e para ser aceite a nível mundial, como por exemplo, uma dose elevada de injeção IM, a frequência de dosagem de dois em dois meses, necessitando de visitas frequentes a profissionais de saúde, caso ocorra uma reação adversa ou alteração de preferência do utilizador é impossível remover a dosagem, apresentar um custo final elevado e uma descida lenta após descontinuação da PrEP. Um estudo de fase 2a sobre a segurança, tolerabilidade e aceitabilidade do CAB oral e injetável para a PrEP em homens e mulheres não infetados pelo HIV, apresentou um tempo médio de 43,7 e 67,3 semanas, respetivamente, da última injeção até ao momento que o CAB desceu abaixo do nível detetável. Ao conhecermos as suas limitações, conseguimos projetar melhorias, como a redução do volume de injeção, o tipo de formulação, uma via de administração diferente, um intervalo de tempo prolongado entre cada dosagem e, por fim, uma descida mais rápida após descontinuação da PrEP. Encontram-se já muitos estudos para melhorar estas limitações e para ajudar a diminuir o elevado custo do CAB-LA a curto prazo, permitindo o acesso mais económico e em grande escala ao CAB-LA nos países de baixo e médio rendimento, possibilitando os produtores de genéricos a fornecer produtos em mais de 90 países diferentes, cumprindo a aprovação regulamentar de cada país (Agrahari et al., 2022; Engelman & Engelman, 2021).

O Islatravir é um potente NRTTI com eficácia elevada com doses baixas na prevenção do HIV. No entanto, em 2021, foram suspensos os ensaios clínicos do ISL devido a preocupações de segurança referentes a uma diminuição da contagem total de linfócitos e de CD4+ nos participantes. Encontram-se em investigação formulações de LA, como implantes subcutâneos, para o ISL, também em espera clínica por preocupações de segurança semelhantes. Estes implantes consistem em ISL disperso em

polímeros biodegradáveis e não biodegradáveis, que consigam atingir exposições relevantes de ISL, mantendo os níveis plasmáticos durante mais de seis meses. Um estudo de fase 1 projetou um implante para proporcionar uma profilaxia do HIV durante um ano (Agrahari et al., 2022; Kinsale et al., 2024).

3.5 Pós-exposição

A terapêutica de profilaxia pós-exposição (PEP) consiste na utilização de medicamentos antirretrovirais para prevenir a aquisição do HIV, sendo considerada a pessoas que sofreram uma possível exposição ao vírus. A mesma atua bloqueando a replicação viral e impedindo o estabelecimento de uma infecção persistente durante o intervalo de tempo após o vírus ter entrado no organismo, mas antes de se tornar uma infecção estabelecida. Esta terapêutica antirretroviral deve ser iniciada o mais rapidamente possível, para que seja o mais eficaz possível. É recomendado o início da profilaxia até 72 horas após a exposição. O regime utilizado é uma combinação entre três antirretrovirais durante 28 dias, sendo acompanhada e realizados testes de HIV. Caso os resultados dos testes sejam negativos no fim do tratamento, são considerados como não infecciosos (World Health Organization, 2024).

Com o passar dos anos e a descoberta de novos antirretrovirais para o tratamento do HIV, foram alterando os regimes da PEP. Existe o consenso de que devem ser três antirretrovirais em combinação, durante o regime de 28 dias. Regimes que contenham inibidores da protease em combinação como TDF e a FTC parecem eficazes, sendo as seroconversões raras e ocorrendo em utentes que interrompam a medicação fora do tempo ou que se envolvem em práticas de risco após a realização da PEP. Sendo necessário a toma diária de medicação, por volta do mesmo horário, a adesão à terapêutica é um desafio, que necessita de inovação e melhoria (Cresswell et al., 2022; Mayer & Allan-Blitz, 2023).

Ao necessitarmos de inovação na terapêutica da PEP, testou-se uma abordagem tópica que demonstrou níveis elevados de eficácia após aplicações únicas. Um estudo com gel de Raltegravir a 1% administrado em macacos até três horas após contacto vaginal com SHIV (Semian-HIV) duas vezes por semana, até cinco meses, revelou que todos os quatro macacos que receberam o gel placebo ficaram infetados após dez semanas, enquanto cinco dos seis macacos que receberam o gel de Raltegravir

continuaram não infetados. Obteve-se uma eficácia estimada do gel de Raltegravir a 1% para a PEP de 84%. No mesmo estudo, a aplicação de uma dose única na zona vaginal de TDF e EVG protegeu todos os seis macacos da infeção por SHIV, aquando da administração até quatro horas após exposição. É importante existirem estudos que comprovem a eficácia destes novos métodos, no entanto, os modelos animais necessitam de ser interpretados com cuidado, por existirem diferenças significativas de cada espécie. Por exemplo o vírus infetante, o SHIV não é o HIV, os animais contactam com o vírus puro, enquanto os humanos são expostos a vírus livre de células e associados a células no sémen, secreções cervicovaginais ou retais, o meio de exposição é diferente, visto que as mucosas dos primatas e dos humanos são diferentes e o momento de início da PEP é bastante importante (Mayer & Allan-Blitz, 2023).

A realização de estudos em seres humanos que possam demonstrar a eficácia dos novos métodos pode apresentar-se como sendo assustador. Seria necessário um número muito elevado de participantes e a inclusão de vários centros de estudo, no entanto nenhum centro vê a necessidade de um grande número de pessoas necessitar de PEP num curto período. No entanto, os regimes de PEP com duração mais curta seriam mais baratos e mais fáceis de implementar, resultando possivelmente em taxas de conclusão mais elevadas. Contudo é necessário continuar a investigação para melhoria da terapêutica da PEP, visto que se trata de uma intervenção vital de prevenção do HIV e pode servir de momento educativo para os utilizadores diminuírem o seu risco, a longo prazo, de contrair o HIV iniciando a PrEP (Mayer & Allan-Blitz, 2023).

3.6 Comparação entre regimes terapêuticos mais utilizados e os long-acting

Com o avanço das investigações, é importante compreender qual será a terapêutica mais vantajosa para as pessoas que vivem com HIV. Atualmente, a maioria das pessoas diagnosticadas com o HIV inicia um regime terapêutico de dois ou três fármacos, que apresenta medicamentos de diferentes classes. Como já referido em capítulos anteriores, a adesão à terapêutica antirretroviral diária é um obstáculo ao tratamento e à prevenção da infeção pelo HIV. Encontram-se atualmente disponíveis e em desenvolvimento medicamentos antirretrovirais LA, nanoformulações, implantes, anéis vaginais, adesivos de microagulhas e pró-fármacos de ação ultra-longa, que permitem ultrapassar a limitação de adesão ao regime oral diário. A nova terapêutica em desenvolvimento permite que as pessoas infetadas ou em risco de infeção pelo HIV sejam tratadas com regimes

simplificados, melhorando a qualidade de vida do cidadão. De momento, encontram-se já a ser utilizados os injetáveis LA CAB, RPV e LEN e o anel vaginal de DPV. No entanto, estes métodos continuam limitados pelos intervalos de dosagem, a facilidade de administração ou pelas dificuldades de encontrar parceiros para os novos medicamentos de forma a constituir um novo regime terapêutico. A resposta para uma terapêutica mais facilitada será a existência de administração de dosagem alargada, um melhor acesso, menores volumes de injeção, melhores perfis farmacocinéticos, seleções de tratamentos combinados e apoio aos cuidados de saúde. Uma maior investigação do comportamento dos macrófagos, na absorção e no transporte dos antirretrovirais LA, em formulações de depósito, pode trazer informações importantes para a inovação destas novas terapias (Ullah Nayan et al., 2023).

Observou-se um aumento na resistência ao CAB no regime de dois meses comparando com o regime de um mês, sugerindo uma explicação cuidadosa dos riscos e benefícios para a decisão sobre o regime terapêutico perfeito para cada utente. A maioria dos participantes em ensaios clínicos de CAB/RPV indicam que a nova terapêutica, comparando com os regimes orais atuais, apresenta maior conveniência e é mais fácil de integrar nas atividades diárias, relatando ainda que a terapêutica injetável se apresenta menos suscetível à atração da discriminação (Pinto et al., 2023).

Estas novas tecnologias LA apresentam um potencial enorme para conseguirmos uma resposta eficaz às necessidades pendentes. Sendo estas a adesão, a prevenção e o tratamento do HIV e das suas coinfeções, tornando-se uma via promissora para conseguirmos contribuir para alcançar o fim da pandemia. É importante ter em mente que irão sempre existir desafios, como os locais que apresentam recursos limitados, podendo a infeção pelo HIV representar riscos significativos para a saúde pública e individual devido à propagação da infeção, carga e mortalidade da doença. Cabe à sociedade chegar a um consenso que leve a medicação a todos os que necessitam dela (Ullah Nayan et al., 2023).

3.7 O Futuro da terapêutica do HIV

A investigação de novos fármacos é necessária para melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV. Para seleccionar os fármacos mais promissores nas fases iniciais do desenvolvimento de formulações de ação prolongada, é necessário a

determinação quantitativa do metabolismo dos fármacos e das suas propriedades farmacocinéticas. A identificação da relação entre as propriedades específicas do fármaco e os parâmetros farmacocinéticos servem de base à criação de modelos de relação quantitativa estrutura-atividade, podendo estimar parâmetros chave como a ligação às proteínas, o rácio tecido/plasma e o volume de distribuição e depuração. Estes modelos podem integrar em modelos farmacocinéticos de base fisiológica, ajudando na simulação da distribuição do fármaco a partir das suas propriedades estruturais e fundamentar a seleção de candidatos. A utilização de métodos computacionais é uma grande ajuda no desenvolvimento de formulações de ação prolongada, apoiando a seleção dos candidatos adequados a fármacos, caracterizando formulações e vias de administração sustentável, a frequência de dosagem, transmissão de dados pré-clínicos para a farmacocinética humana e a ajuda na utilização de formulações em populações especiais (Flexner et al., 2021; Perazzolo et al., 2020).

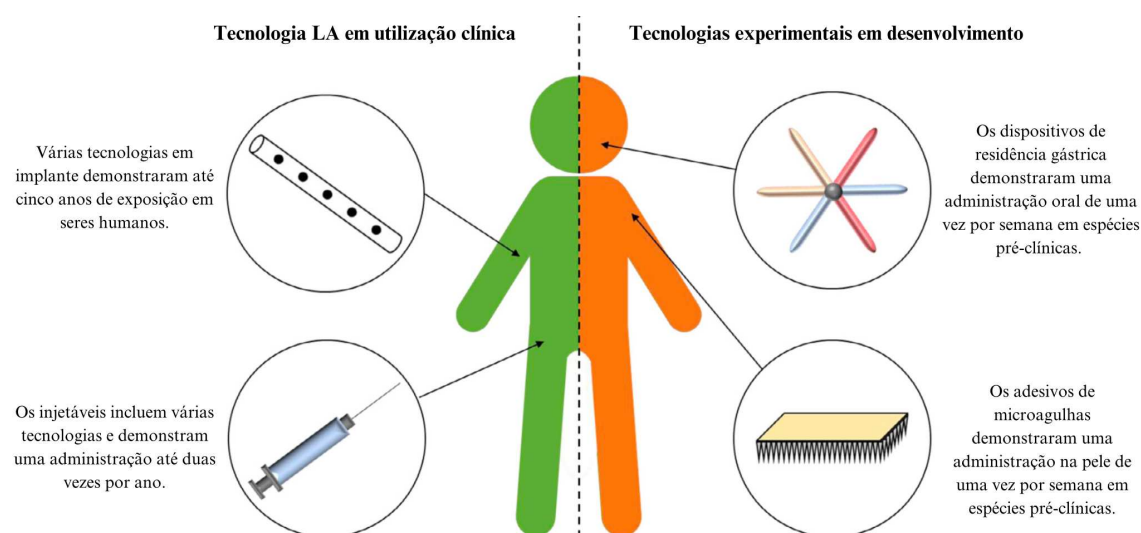


Figura 6 – Exemplos de tecnologias de administração LA em desenvolvimento pré-clínico e clínico para o tratamento e a prevenção do HIV (Adaptado de Flexner et al., 2021)

As novas tecnologias clínicas e experimentais de LA podem classificar-se como orais, parentéricas, transdérmicas ou implantáveis, como representadas na figura 6. Como já abordado anteriormente, as tecnologias parentéricas, tanto IM como SC, e implantáveis já demonstraram eficácia e são clinicamente bem-sucedidas. Os produtos injetáveis que são capazes de proporcionar uma exposição terapêutica ao fármaco, foram obtidos principalmente através de soluções oleosas, encapsulamento de microesferas, dispersões de partículas ou formulações de depósitos *in situ*. As formulações em depósito de óleo são as mais simples e baratas de produzir, necessitando de uma administração lenta e

associadas frequentemente a dor. As microesferas proporcionam um controlo muito melhor da cinética de libertação do fármaco, no entanto não apresentam tanto fármaco, podendo ter um impacto negativo no volume de administração. Já as tecnologias de depósito *in situ* utilizam materiais poliméricos, que sofrem alterações conformacionais no local do depósito, sendo importante para controlar a libertação do fármaco (Flexner et al., 2021; Hodayun et al., 2019).

Nas últimas décadas, as novas tecnologias de processamento de partículas capazes de gerar suspensões de nanopartículas originaram imensos medicamentos injetáveis de LA. Dado que as nanopartículas são compostas maioritariamente por fármaco, com quantidades comparativamente baixas de polímero ou estabilizador tensioativo, sendo possível obter cargas de fármaco mais elevadas do que noutras abordagens. As tecnologias implantáveis também se revelaram muito bem-sucedidas, como por exemplo no domínio da contraceção, e são utilizadas para a administração local de medicamentos. É possível classificar os implantes como biodegradáveis ou não biodegradáveis, tendo implicações relativamente à necessidade de remoção no final de um intervalo de dosagem. Os implantes não biodegradáveis proporcionam uma vantagem a nível de cinética de libertação do fármaco, tendo uma exposição mais constante ao longo do intervalo de dosagem, sendo isto muito mais difícil de conseguir num implante biodegradável (Flexner et al., 2021; Krovi et al., 2021; Magill et al., 2023).

Encontram-se em estudo dispositivos para prolongar a duração da exposição após a administração oral, sendo um desses dispositivos estudo para medicamentos antirretrovirais, consistindo em seis braços unidos por um núcleo central elastomérico que é dobrado numa cápsula de administração oral. Ao ocorrer a dissolução gástrica da cápsula, o dispositivo abre-se e impede a sua saída do estômago, demonstrando uma libertação mais controlada (Flexner et al., 2021; Milián-Guimerá et al., 2023).

Relativamente à administração transdérmica de LA através de adesivos de microagulhas, estes têm levantado bastante interesse como uma abordagem de administração de medicamentos não invasiva. O adesivo pode ser utilizado durante um curto período e quando é removido, o medicamento ou as agulhas que contêm o medicamento, permanecem na derme, não sendo necessário o uso do adesivo durante o intervalo da dosagem. Este método tem a capacidade de ser uma das melhores inovações científicas (Flexner et al., 2021).

4 Conclusão

A terapêutica antirretroviral convencional apresenta vários pontos que necessitam de melhoria, sendo o seu principal problema a adesão à terapêutica, como relatado em vários capítulos acima descritos. Uma vez que queremos que a taxa de infecção por HIV diminua a nível mundial, temos de criar condições para que a toma dos antirretrovirais seja feita no momento correto.

A terapêutica LA apresenta a inovação e a melhoria necessária que precisamos para travar o problema de adesão existente. Como apresentado em pontos anteriores, os estudos realizados em alguns dos novos tratamentos, como CAB-LA+RPV-LA, demonstraram eficácia e ser bem tolerados por parte dos participantes, proporcionando melhoria na qualidade de vida dos cidadãos, diminuindo a carga de medicação oral diária e ao fim de um tempo anual, tornando-se num aspeto bastante positivo. Já o LEN proporciona a pessoas que apresentem uma multirresistência à medicação oral convencional, possam ter um método seguro para tratar a sua infecção, diminuindo as cargas virais do seu sistema e melhorando a sua vida, facilitando mais uma vez o processo da terapêutica.

Se repararmos, uma pessoa que precise de uma injeção a cada dois meses ou de seis em seis meses, só se irá deslocar ao estabelecimento de saúde seis vezes por ano ou duas vezes, respetivamente. Esta diminuição de deslocação melhora tanto a qualidade de vida do paciente como o sistema de saúde, pois existirá mais tempo para cuidar de outros utentes, diminuindo a carga de trabalho de um médico, enfermeiro ou farmacêutico de um só utente.

O anel vaginal de DPV também demonstrou eficácia na PrEP, sendo uma opção prática para as mulheres que o pretendam utilizar. Uma vantagem para a diminuição da taxa de infecção por HIV, se usado corretamente. Comparando este anel da PrEP ao anel vaginal de contraceção ambos são bastante semelhantes. Se olharmos para o anel vaginal de contraceção, o mesmo veio melhorar a adesão ao método contraceativo, pois reduziu a carga de medicação oral diária. Logo, é um bom método para investir investigação e trabalho, melhorando-o cada vez mais.

Por fim, a investigação deve continuar para conseguirmos obter cada vez mais métodos novos para a melhoria da qualidade de vida da população. Encontramo-nos nesta fase com vários estudos promissores de novos princípios ativos que poderão vir a mudar por completo o método de administração da terapêutica antirretroviral, tanto no tratamento, como na PrEP e na PEP.

5 Bibliografia

- Agrahari, V., Anderson, S. M., Peet, M. M., Wong, A. P., Singh, O. N., Doncel, G. F., & Clark, M. R. (2022). Long-acting HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) approaches: recent advances, emerging technologies, and development challenges. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *19*(10), 1365–1380. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2135699>
- Boswell, M. T., & Rowland-Jones, S. L. (2019). Delayed disease progression in HIV-2: the importance of TRIM5 α and the retroviral capsid. *Clinical and Experimental Immunology*, *196*(3), 305–317. <https://doi.org/10.1111/cei.13280>
- Church, J. A., Hughes, M., Chen, J., Palumbo, P., Mofenson, L. M., Delora, P., Smith, E., Wiznia, A., Hawkins, E., Sista, P., & Cunningham, C. K. (2004). Long Term Tolerability and Safety of Enfuvirtide for Human Immunodeficiency Virus 1-Infected Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *23*(8), 713–718. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000133045.45316.6a>
- Cresswell, F., Asanati, K., Bhagani, S., Boffito, M., Delpech, V., Ellis, J., Fox, J., Furness, L., Kingston, M., Mansouri, M., Samarawickrama, A., Smithson, K., Sparrowhawk, A., Rafferty, P., Roper, T., Waters, L., Rodger, A., & Gupta, N. (2022). UK guideline for the use of HIV post-exposure prophylaxis 2021. *HIV Medicine*, *23*(5), 494–545. <https://doi.org/10.1111/hiv.13208>
- Davenport, Y. W., West, A. P., & Bjorkman, P. J. (2016). Structure of an HIV-2 gp120 in Complex with CD4. *Journal of Virology*, *90*(4), 2112–2118. <https://doi.org/10.1128/JVI.02678-15>
- De Cock, K. M., Jaffe, H. W., & Curran, J. W. (2021). Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerging Infectious Diseases*, *27*(6), 1553–1560. <https://doi.org/10.3201/eid2706.210284>
- Delany-Moretlwe, S., Hughes, J. P., Bock, P., Ouma, S. G., Hunidzarira, P., Kalonji, D., Kayange, N., Makhema, J., Mandima, P., Mathew, C., Spooner, E., Mpendo, J., Mukwekwerere, P., Mgodhi, N., Ntege, P. N., Nair, G., Nakabiito, C., Nuwagaba-Biribonwoha, H., Panchia, R., ... Gaffoor, Z. (2022). Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial.

The Lancet, 399(10337), 1779–1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00538-4)

Direção-Geral da Saúde, & Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2023). *Infeção por VIH em Portugal - 2023*. https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/8786/3/DGS-INSARelatório_VIH_Portugal_2023_V2.pdf

Dzinamarira, T., Almechmadi, M., Alsaiari, A. A., Allahyani, M., Aljuaid, A., Alsharif, A., Khan, A., Kamal, M., Rabaan, A. A., Alfaraj, A. H., AlShehail, B. M., Alotaibi, N., AlShehail, S. M., & Imran, M. (2023). Highlights on the Development, Related Patents, and Prospects of Lenacapavir: The First-in-Class HIV-1 Capsid Inhibitor for the Treatment of Multi-Drug-Resistant HIV-1 Infection. *Medicina*, 59(6), 1041. <https://doi.org/10.3390/medicina59061041>

Elliot, E. R., Polli, J. W., Patel, P., Garside, L., Grove, R., Barnett, V., Roberts, J., Byrapuneni, S., Crauwels, H., Ford, S. L., Van Solingen-Ristea, R., Birmingham, E., D'Amico, R., Baugh, B., & van Wyk, J. (2024). Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics by Body Mass Index Category in Phase 3/3b Long-Acting Cabotegravir Plus Rilpivirine Trials. *The Journal of Infectious Diseases*, 230(1), e34–e42. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad580>

Engelman, K. D., & Engelman, A. N. (2021). Long-Acting Cabotegravir for HIV/AIDS Prophylaxis. *Biochemistry*, 60(22), 1731–1740. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00157>

Eron, J. J. (2000). HIV-1 Protease Inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 30(Supplement_2), S160–S170. <https://doi.org/10.1086/313853>

Flexner, C., Owen, A., Siccardi, M., & Swindells, S. (2021). Long-acting drugs and formulations for the treatment and prevention of HIV infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(1), 106220. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106220>

Gillespie, G., Jackson Rudd, D., Zhang, S., Schaeffer, A., Tomek, C., Larson, P., Stoch, S. A., & Iwamoto, M. (2022). Fluoride Pharmacokinetics in Urine and Plasma Following Multiple Doses of MK-8507, an Investigational, Oral, Once-Weekly

- Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. *Journal of Clinical Pharmacology*, 62(2), 199. <https://doi.org/10.1002/JCPH.1957>
- Greene, W. C. (2007). A history of AIDS: Looking back to see ahead. *European Journal of Immunology*, 37(S1), S94–S102. <https://doi.org/10.1002/eji.200737441>
- Henderson, M., Schmidt, H.-M. A., Chitembo, L., Peralta, H., Alaama, A. S., Johnson, C., Baggaley, R., & Schaefer, R. (2023). The Future of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention: A Global Qualitative Consultation on Provider Perspectives on New Products and Differentiated Service Delivery. *AIDS and Behavior*, 27(11), 3755–3766. <https://doi.org/10.1007/s10461-023-04093-1>
- Hernandez-Vargas, E. A., & Middleton, R. H. (2013). Modeling the three stages in HIV infection. *Journal of Theoretical Biology*, 320, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.11.028>
- HIV Sequence Database. (2023). *HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs)*. <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfdb/crfs.comp>
- HIVinfo.NHI.gov. (2024). *FDA Approval Of HIV Medicines*. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/infographics/fda-approval-hiv-medicines>
- Hodge, D., Back, D. J., Gibbons, S., Khoo, S. H., & Marzolini, C. (2021). Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. *Clinical Pharmacokinetics*, 60(7), 835–853. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01005-1>
- Hokello, J., Tyagi, K., Owor, R. O., Sharma, A. L., Bhushan, A., Daniel, R., & Tyagi, M. (2024). New Insights into HIV Life Cycle, Th1/Th2 Shift during HIV Infection and Preferential Virus Infection of Th2 Cells: Implications of Early HIV Treatment Initiation and Care. *Life*, 14(1), 104. <https://doi.org/10.3390/life14010104>
- Homayun, B., Lin, X., & Choi, H.-J. (2019). Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 11(3), 129. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030129>

Iacob, S. A., & Iacob, D. G. (2017). Ibalizumab Targeting CD4 Receptors, An Emerging Molecule in HIV Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02323>

ICTV. (2022). *Current ICTV Taxonomy Release*. <https://ictv.global/taxonomy>

Infarmed. (2024). *Relatório Público de Avaliação - Vocabria (Cabotegravir) e Rekambys (Rilpivirina)*.

[https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+f+inanciamento+público+de+Vocabria+\(Cabotegravir\)+Rekambys+\(Rilpivirina\)1/720620c3-d59b-ec0a-766f-13691577f622](https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relatório+de+avaliação+de+f+inanciamento+público+de+Vocabria+(Cabotegravir)+Rekambys+(Rilpivirina)1/720620c3-d59b-ec0a-766f-13691577f622)

Kemnic, T. R., & Gulick, P. G. (2022). *HIV Antiretroviral Therapy*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>

Kim, Y. S. (2021). Long-Acting Injectable Antiretroviral Agents for HIV Treatment and Prevention. In *Infection and Chemotherapy* (Vol. 53, Issue 4, pp. 686–695). Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for AIDS. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0136>

Kinsale, T. S., Cottrell, M. L., Li, L., Brand, R., Gatto, G., Luecke, E., Norton, C., Krovi, A., Dumond, J. B., Rao, G., Yeshwante, S., Van Horne, B., Van Der Straten, A., Kashuba, A. D. M., & Johnson, L. M. (2024). Pharmacokinetic Modeling to Guide Preclinical Development of an Islatravir-Eluting Reservoir-Style Biodegradable Implant for Long-Acting HIV PrEP. *Pharmaceutics*, 16(2), 201. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020201>

Krovi, S. A., Johnson, L. M., Luecke, E., Achilles, S. L., & van der Straten, A. (2021). Advances in long-acting injectables, implants, and vaginal rings for contraception and HIV prevention. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 176). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113849>

Li, C., Burdick, R. C., Nagashima, K., Hu, W.-S., & Pathak, V. K. (2021). HIV-1 cores retain their integrity until minutes before uncoating in the nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(10). <https://doi.org/10.1073/pnas.2019467118>

- Li, G., Wang, Y., & De Clercq, E. (2022). Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(4), 1567–1590. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.009>
- Loreto, S., & Azevedo-Pereira, J. (2012). *A infecção por HIV-importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce: Vols. II, Nº1* (pp. 5–17). *Acta Farmacêutica*. <https://actafarmaceticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/18>
- Magill, E., Demartis, S., Gavini, E., Permana, A. D., Thakur, R. R. S., Adrianto, M. F., Waite, D., Glover, K., Picco, C. J., Korelidou, A., Detamornrat, U., Vora, L. K., Li, L., Anjani, Q. K., Donnelly, R. F., Domínguez-Robles, J., & Larrañeta, E. (2023). Solid implantable devices for sustained drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 199, 114950. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114950>
- Margolis, D. A., Gonzalez-Garcia, J., Stellbrink, H.-J., Eron, J. J., Yazdanpanah, Y., Podzamczek, D., Lutz, T., Angel, J. B., Richmond, G. J., Clotet, B., Gutierrez, F., Sloan, L., Clair, M. S., Murray, M., Ford, S. L., Mrus, J., Patel, P., Crauwels, H., Griffith, S. K., ... Spreen, W. R. (2017). Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*, 390(10101), 1499–1510. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31917-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31917-7)
- Markowitz, M., Frank, I., Grant, R. M., Mayer, K. H., Elion, R., Goldstein, D., Fisher, C., Sobieszczyk, M. E., Gallant, J. E., Van Tieu, H., Weinberg, W., Margolis, D. A., Hudson, K. J., Stancil, B. S., Ford, S. L., Patel, P., Gould, E., Rinehart, A. R., Smith, K. Y., & Spreen, W. R. (2017). Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *The Lancet HIV*, 4(8), e331–e340. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30068-1)
- Matthews, R. P., Ankrom, W., Friedman, E., Jackson Rudd, D., Liu, Y., Mogg, R., Panebianco, D., De Lepeleire, I., Petkova, M., Grobler, J. A., Stoch, S. A., & Iwamoto, M. (2021). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single- and multiple-dose administration of islatravir (MK-8591) in adults without HIV. *Clinical and Translational Science*, 14(5), 1935–1944. <https://doi.org/10.1111/cts.13048>

- Mayer, K. H., & Allan-Blitz, L.-T. (2023). Post-exposure prophylaxis to prevent HIV: new drugs, new approaches, and more questions. *The Lancet HIV*, 10(12), e816–e824. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00238-2)
- Milián-Guimerá, C., McCabe, R., Thamdrup, L. H. E., Ghavami, M., & Boisen, A. (2023). Smart pills and drug delivery devices enabling next generation oral dosage forms. *Journal of Controlled Release*, 364, 227–245. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.10.041>
- Miranda, A. C., Maltez, F., Caria, J., Oliveira, J., Marques, N., Gomes, P., Serrão, R., & Sarmiento e Castro, R. (2023). *Recomendações de terapêutica antirretroviral em pessoas que vivem com VIH/SIDA*. https://www.apecs.pt/uploads/recomendac-o-es-tratamento-pessoas-vivem-com-vih_-sida_apecs-01122023.pdf
- Moranguinho, I., Taveira, N., & Bárto, I. (2023). Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5905. <https://doi.org/10.3390/ijms24065905>
- Muccini, C., Canetti, D., Castagna, A., & Spagnuolo, V. (2022). Efficacy and Safety Profile of Fostemsavir for the Treatment of People with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1): Current Evidence and Place in Therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 16, 297–304. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S273660>
- Nastri, B. M., Pagliano, P., Zannella, C., Folliero, V., Masullo, A., Rinaldi, L., Galdiero, M., & Franci, G. (2023). HIV and Drug-Resistant Subtypes. *Microorganisms*, 11(1), 221. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010221>
- NHS. (2024). *New injectable treatment*. <https://www.leedsth.nhs.uk/services/hiv-outpatient-service/new-injectable-treatment/>
- Paik, J. (2022). Lenacapavir: First Approval. *Drugs*, 82(14), 1499–1504. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01786-0>
- Pancera, M., Majeed, S., Ban, Y.-E. A., Chen, L., Huang, C., Kong, L., Kwon, Y. Do, Stuckey, J., Zhou, T., Robinson, J. E., Schief, W. R., Sodroski, J., Wyatt, R., &

- Kwong, P. D. (2010). Structure of HIV-1 gp120 with gp41-interactive region reveals layered envelope architecture and basis of conformational mobility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(3), 1166–1171. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911004107>
- Perazzolo, S., Shireman, L. M., McConnachie, L. A., Koehn, J., Kinman, L., Lee, W., Lane, S., Collier, A. C., Shen, D. D., & Ho, R. J. Y. (2020). Integration of Computational and Experimental Approaches to Elucidate Mechanisms of First-Pass Lymphatic Drug Sequestration and Long-Acting Pharmacokinetics of the Injectable Triple-HIV Drug Combination TLC-ART 101. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *109*(5), 1789–1801. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.01.016>
- Perri, G. Di. (2023). Pharmacological outlook of Lenacapavir: a novel first-in-class Long-Acting HIV-1 Capsid Inhibitor. *Infezioni in Medicina*, *31*(4). <https://doi.org/10.53854/liim-3104-8>
- Pinto, R. M., Hall, E., & Tomlin, R. (2023). Injectable Long-Acting Cabotegravir-Rilpivirine Therapy for People Living with HIV/AIDS: Addressing Implementation Barriers from the Start. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, *34*(2), 216–220. <https://doi.org/10.1097/JNC.0000000000000386>
- Rossi, E., Meuser, M. E., Cunanan, C. J., & Cocklin, S. (2021). Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*, *11*(2), 100. <https://doi.org/10.3390/life11020100>
- Ruxrungtham, K., Puthcharoen, O., Anchalee, A., & Do, T. (2015). Rationale and clinical utility of the darunavir–cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. *Drug Design, Development and Therapy*, 5763. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S63989>
- Scarsi, K. K., & Swindells, S. (2021). The Promise of Improved Adherence With Long-Acting Antiretroviral Therapy: What Are the Data? *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, *20*, 232595822110090. <https://doi.org/10.1177/23259582211009011>
- Seitz, R. (2016). Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, *43*(3), 203–222. <https://doi.org/10.1159/000445852>

- Straubinger, T., Kay, K., & Bies, R. (2020). Modeling HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Frontiers in Pharmacology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01514>
- Sun, N., & Yau, S. S.-T. (2022). In-depth investigation of the point mutation pattern of HIV-1. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1033481>
- Supuran, C. T., Nocentini, A., Yakubova, E., Savchuk, N., Kalinin, S., & Krasavin, M. (2021). Biochemical profiling of anti-HIV prodrug El sulfavirine (Elpida[®]) and its active form VM1500A against a panel of twelve human carbonic anhydrase isoforms. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *36*(1), 1056–1060. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1927007>
- Tebit, D. M., & Arts, E. J. (2011). Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *The Lancet Infectious Diseases*, *11*(1), 45–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70186-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70186-9)
- Tee, K. K., Thomson, M. M., & Hemelaar, J. (2022). Editorial: HIV-1 genetic diversity, volume II. *Frontiers in Microbiology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1007037>
- Ullah Nayan, M., Sillman, B., Hasan, M., Deodhar, S., Das, S., Sultana, A., Thai Hoang Le, N., Soriano, V., Edagwa, B., & Gendelman, H. E. (2023). Advances in long-acting slow effective release antiretroviral therapies for treatment and prevention of HIV infection. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *200*, 115009. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115009>
- UNAIDS Global AIDS Update. (2023). *The path that ends AIDS*. <http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules>
- Visseaux, B., Bertine, M., Le Hingrat, Q., Ferré, V., Charpentier, C., Collin, F., Damond, F., Matheron, S., Hué, S., & Descamps, D. (2021). HIV-2 diversity displays two clades within group A with distinct geographical distribution and evolution. *Virus Evolution*, *7*(1). <https://doi.org/10.1093/ve/veab024>
- Wang, W., Zhao, S., Wu, Y., Duan, W., Li, S., Li, Z., Guo, C., Wang, W., Zhang, T., Wu, H., & Huang, X. (2023). Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Agents for

HIV-1: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*, 9, e46767. <https://doi.org/10.2196/46767>

WHO. (n.d.). *Global HIV Programme*. Retrieved March 6, 2024, from <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment>

WHO. (2024). *HIV statistics, globally and by WHO region, 2024*. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>

World Health Organization. (2024). *Guidelines for HIV post-exposure prophylaxis*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095137>

6 Anexos

Anexo 1 – Regimes preferenciais e alternativos para início da TARV (Miranda et al., 2023)

Regimes preferenciais	Observações
BIC 50mg / FTC 200mg / TAF 25mg - 1comp. dia	Em comprimido único.
DTG 50mg, 1comp. dia + FTC 200mg / TDF 300mg, 1 comp. dia OU FTC 200mg / TAF 25mg, 1 comp. dia	FTC/TDF e FTC/TAF em comprimido único.
DTG 50mg / 3TC 300mg, 1 comp. dia	Em comprimido único. Não recomendado em PVVIH com CV>500.000 cps/mL Não usar em PVVIH com infeção VHB crónica ou em risco de adquirir (se não imune)
Regimes alternativos	Observações
DTG 50mg / ABC 600mg / 3TC 300mg, 1 comp. dia	HLA B*5701 negativo e risco cardiovascular estimado aos 10 anos < 10% Existe em comprimido único.
DOR 100mg, 1 comp. dia + FTC 200mg / TDF 300mg, 1 comp. dia OU FTC 200mg / TAF 25mg, 1 comp. dia	FTC/TDF e FTC/TAF em comprimido único.
DRV 800mg / COBI 150mg / FTC 200mg / TAF 10mg, 1 comp. dia	Existe em comprimido único.

Comp.: Comprimido; CV: Carga viral; HLA B*5701: *human leukocyte antigens B*5701*;
PVVIH: Pessoas que vivem com HIV; VHB: Vírus da hepatite B