

**Universidade do Algarve**

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**A infeção pelo HIV, a terapêutica  
farmacológica e o papel do  
farmacêutico no seu rastreio e  
prevenção**

**João Rafael Gonçalves Martins Palma**

**Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho realizado sob a orientação de:**

**Prof. Natália Tomás Marques**

**2025**

**Universidade do Algarve**

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**A infeção pelo HIV, a terapêutica  
farmacológica e o papel do  
farmacêutico no seu rastreio e  
prevenção**

João Rafael Gonçalves Martins Palma

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof. Natália Tomás Marques

2025

## **Declaração de autoria de trabalho**

### **A infeção pelo HIV, a terapêutica farmacológica e o papel do farmacêutico no seu rastreio e prevenção**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Assinatura do aluno]

---

**Copyright© 2025** [João Rafael Palma]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos os professores que me acompanharam durante todo este percurso académico e com os quais tive o prazer e a oportunidade de adquirir novos conhecimentos, que permitiram alargar os meus conhecimentos e crescer como futuro farmacêutico. Quero agradecer de modo particular à minha orientadora, a professora doutora Natália Tomás Marques, da Universidade do Algarve por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade ao longo da realização desta dissertação de mestrado. Agradeço também à minha família e aos meus amigos mais próximos, especialmente aos meus pais e avós, por todo o apoio e carinho prestado ao longo deste percurso académico.

## **Resumo**

A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua a ser um problema global de saúde pública, exigindo estratégias terapêuticas eficazes e intervenções preventivas contínuas. Esta revisão bibliográfica teve como objetivo analisar a evolução da terapêutica farmacológica no tratamento da infeção por HIV, bem como destacar o papel do farmacêutico no rastreio, acompanhamento e prevenção da doença. Para tal, foi efetuada uma revisão bibliográfica sobre a relevância clínica da atual terapêutica na prática farmacêutica, para além do enquadramento feito sobre o modo de infeção do HIV e das características moleculares do virião.

Os resultados evidenciam avanços significativos na terapia antirretroviral combinada, que permitiram limitar uma condição fatal associada ao HIV numa doença crónica controlável, aumentando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. No entanto, desafios persistem, como a aceitação da terapêutica pelo organismo, os efeitos adversos e o surgimento de resistências à terapêutica convencional. Neste contexto, o farmacêutico destaca-se como um profissional-chave, não apenas no aconselhamento sobre a gestão da farmacoterapia, mas também no rastreio precoce, na educação em saúde e na promoção de medidas preventivas, como a profilaxia pré e pós-exposição.

Conclui-se que o HIV, por apresentar uma elevada variabilidade genómica e por se construir como provirus nas células hospedeiras, constitui um grande desafio no desenvolvimento de uma terapia eficiente que elimine o vírus do corpo humano. A integração do farmacêutico em equipas multidisciplinares contribui de forma relevante para o controlo da infeção pelo HIV na população, reforçando a importância da sua atuação na prevenção e acompanhamento dos doentes. São necessárias estratégias inovadoras de intervenção farmacêutica, de modo a otimizar os resultados clínicos e reduzir a propagação da infeção.

**Palavras chave:** HIV; infeção viral, rastreio do HIV, terapêutica antirretroviral;

## **Abstract**

Infection by the human immunodeficiency virus (HIV) continues to represent a major global public health challenge, demanding the development of effective treatment strategies and the ongoing implementation of preventive interventions. The aim of this literature review was to analyze the evolution of pharmacological therapy in the treatment of HIV infection, and to emphasize the role of the pharmacist in screening for, monitoring and preventing the disease. For this purpose, a review of the clinical relevance of current therapy in pharmaceutical practice was conducted, alongside an overview of the mode of HIV infection and the molecular characteristics of the virion.

The results demonstrate significant advances in combined antiretroviral therapy, which has transformed HIV from a fatal condition into a controlled chronic disease, improving patient's quality of life and life expectancy. However, challenges persist, such as the body's acceptance of the therapy, adverse effects, and resistance to conventional therapy emerging. In this context, pharmacists stand out as key professionals, providing counselling on pharmacotherapy managing and playing a role in early screening, health education, and the promotion of preventive measures such as pre-exposure and post-exposure prophylaxis.

HIV poses a significant challenge to the development of an efficient therapy to eliminate the virus from the human body due to its high genomic variability and its status as a provirus in host cells. Integrating pharmacist into multidisciplinary teams significantly contributes to controlling HIV infection, thereby reinforcing the importance of their role in preventing and monitoring patients. Innovative pharmaceutical intervention strategies are needed to optimise clinical results and reduce the spread of infection.

**Keywords:** HIV; viral infection; HIV screening; antiretroviral therapy;

## Índice

Resumo.....	IV
Abstract .....	V
Índice .....	VI
Índice de tabelas .....	VII
Índice de figuras .....	VIII
Índice de gráficos .....	IX
Abreviaturas .....	X
1. Introdução .....	1
2. A origem do HIV e o seu impacto a nível mundial .....	2
2.1. Origem do HIV .....	2
2.2. História da infeção viral primária pelo HIV .....	2
2.3. Incidência, prevalência e mortalidade associada ao HIV .....	3
3. Fatores que contribuem para a transmissão do HIV.....	6
3.1. Fatores que contribuem para a transmissão do vírus.....	6
3.2. Meios de transmissão do HIV.....	6
5. Células alvo do HIV .....	10
6. A estrutura do virião.....	14
7. Variabilidade genética do HIV.....	19
8. Ciclo viral do HIV .....	20
9. Diagnóstico do HIV .....	25
10. Terapêutica farmacológica tradicional.....	27
11. Terapêutica recentemente aprovada e terapêutica em desenvolvimento .....	43
12. Papel do farmacêutico no rastreio e prevenção do HIV nas farmácias comunitárias .....	48
13. Conclusão .....	52
14. Referências Bibliográficas .....	53

## **Índice de tabelas**

Tabela 2.1 -Descrição do número médio de pessoas a viver com HIV em todo o mundo entre 2010 e 2023.....	5
Tabela 10.2 - Fármacos antirretrovirais utilizados na terapêutica contra o HIV.....	28

## **Índice de figuras**

Figura 6.1 – Grupos, subtipos e sub-subtipos do HIV-1 .....	14
Figura 6.2 – Estrutura do vírus da imunodeficiência humana (HIV). .....	16
Figura 6.3 – Estrutura e organização do genoma do HIV e principais proteínas codificadas. ....	17
Figura 8.4 – Esquema do processo de transcrição reversa do HIV .....	21
Figura 8.5 – Ciclo viral do HIV.....	24
Figura 9.6 – Ensaio confirmatório suplementares. ....	26

## **Índice de gráficos**

Gráfico 4.1 – Evolução da infecção pelo HIV.....	9
--	---

## **Abreviaturas**

IA: inteligência artificial

DIS: sequência de iniciação de dimerização

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IF: Inibidores de Fusão

IITFs: Inibidores da Integrase

IP: Inibidores da Protease

ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos

ITRNN: Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleósidos

NATS: Técnicas de amplificação do ácido nucleico

OMS: Organização Mundial da Saúde

PBS: sítio específico de ligação do primer no genoma do HIV

POCT: “Point-of-Care Testing”

RNA: Ácido ribonucleico

RRE: elemento de resposta ao gene *rev*

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIV: Vírus da Imunodeficiência símia

tRNA: RNA transferência

## **1. Introdução**

O vírus da imunodeficiência humana, HIV, foi registado pela primeira vez em África, em 1983. Estima-se que a transmissão deste vírus entre humanos tenha tido o seu início entre 1920 e 1940 (Van Heuvel et al., 2022).

O HIV afetou inicialmente os seres humanos por transmissão zoonótica, ou seja, foi transmitido de animais para o homem (Van Heuvel et al., 2022). O HIV evoluiu no hospedeiro humano e deixou de ser considerado um vírus zoonótico. Atualmente, o reservatório do HIV é o Homem, com a transmissão a ocorrer exclusivamente entre humanos (Singh et al., 2023).

O HIV apresenta dois subgéneros, o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 é o subgénero com maior distribuição a nível mundial, havendo uma percentagem elevada de pessoas infetadas, tratando-se por isso de um grave problema de saúde pública. Quanto ao HIV-2, os estudos indicam que causa 3% das infeções por HIV e que apresenta uma taxa de infeção lenta quando comparada com a do HIV-1 (Tompa et al., 2021).

O presente trabalho tem como objetivo descrever a constituição da partícula viral HIV, a interação entre o subgénero HIV-1 e o homem, a respetiva terapêutica farmacológica antiviral tradicional utilizada no tratamento da infeção viral e a terapêutica que está a ser desenvolvida para tratar os casos de resistência ao tratamento usual.

## **2. A origem do HIV e o seu impacto a nível mundial**

### *2.1. Origem do HIV*

A história da infeção do Homem pelo HIV indica que teve a sua origem num vírus zoonótico com reservatório em chimpanzés. A transmissão do vírus ao ser humano ocorreu pelo contacto com chimpanzés portadores do vírus *Simian immunodeficiency virus* (SIV). Existem várias espécies de chimpanzés, residentes nas florestas da África Central e da África Ocidental, que transmitem o vírus (Sharp et al., 2005).

Os principais hospedeiros do SIV são os chimpanzés sooty mangabey (*Cercocebus atys*), presentes na África Ocidental, que permitiram a propagação do atual HIV-2 e os chimpanzés da África Central (*Pan troglodytes*) que transmitiram ao homem o atual vírus HIV-1 (Sharp et al., 2005). O homem tornou-se o reservatório e o hospedeiro responsável pela sua transmissão (Van Heuvel et al., 2022).

### *2.2. História da infeção viral primária pelo HIV*

Não há registos que indiquem a data exata em que ocorreu a primeira infeção viral em humanos, contudo sabe-se que ocorreu nas décadas de 1920-1940. O primeiro caso de HIV-1 registado data da década de 1980 e foi identificado na República Democrática do Congo (Faria et al., 2014).

O contágio inicial do SIV com o ser humano terá ocorrido através do manuseamento de carne de chimpanzé infetada ou através da ingestão de carne malcozida (Faria et al., 2014).

Em 1983, Françoise Barré-Sinoussi, aluna do professor Luc Montagnier, que se ocupava do estudo do HIV-1 no instituto Pasteur de Paris, ao analisar os gânglios linfáticos obtidos através de uma biópsia do linfonodo de um indivíduo homossexual infetado por HIV e com linfadenopatia persistente, observou que os linfócitos em cultura estavam a morrer. Tal observação obrigou à colocação de linfócitos frescos na cultura em estudo, contudo os mesmos ao contactarem com o meio ficavam infetados e acabavam por morrer. A infeção dos linfócitos saudáveis ocorria através da

transferência para o seu interior de um agente filtrável proveniente do sobrenadante da cultura em estudo. A análise do sobrenadante permitiu detetar a presença de uma enzima até então desconhecida (Weiss, 2008). Essa enzima foi denominada de transcriptase reversa e tem como função transcrever o genoma viral em RNA para a forma de DNA, o que torna possível a integração do vírus no genoma das células humanas. No final da década de 80, o cientista Roberto Gallo concluiu que era necessário a presença de um recetor e de um co-recetor na célula hospedeira para ocorrer a interação com o vírus e se iniciar o processo infeccioso (Bouza et al., 2021).

A informação descoberta por Luc Montagnier e por Roberto Gallo foi essencial na preparação de um medicamento que teve como principal objetivo aumentar a qualidade de vida dos portadores virais. O primeiro medicamento a ser desenvolvido foi a *zidovudina*, que atua como inibidor da transcriptase reversa, impedindo a conversão do RNA em DNA, impossibilitando a replicação do HIV na célula hospedeira (Bouza et al., 2021).

Em 1986, descobriu-se que um indivíduo português apresentava sintomatologia de imunodeficiência grave e que tinha um teste negativo para o HIV-1. Estudos realizados pela farmacêutica e investigadora portuguesa Odette Ferreira, com a colaboração do Instituto Pasteur, permitiram concluir estar-se perante um novo serótipo de HIV, que passou a ser designado por HIV-2 (Clavel et al., 1986).

### *2.3. Incidência, prevalência e mortalidade associada ao HIV*

Desde o registo do primeiro caso de HIV, detetado no início da década de 80, o número de casos seguintes, ainda na década de 80, disparou em todo o mundo, tendo sido registados até à atualidade um total de 88,4 milhões de pessoas infetadas. Nos últimos anos o número de casos registados tem estabilizado. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de novos casos registados em 2023 foi inferior aos registados em 2010. Registaram-se cerca de 1,3 milhões de novas infeções em 2023, sendo 1,2 milhões dos casos em adultos e o restante em crianças, o que contribui para se estabelecer uma redução de 39% de novas infeções quando comparado com 2010, ano em que se registou cerca de 2,1 milhões de casos (OMS,

2025). Em 2010 havia um registo de 0,32 pessoas infetadas por cada 1000 pessoas saudáveis, enquanto em 2023 esse valor diminuiu para 0,17. Esta diminuição de novos casos deve-se à implementação de cuidados de higiene, que limitam o contágio, e à educação, junto da população mais vulnerável, do modo de transmissão do vírus. Com base nos dados recolhidos pela OMS, em 2023, o continente africano continua a ser a região com maior número de novos casos registados, com maior incidência na África Oriental e África do Sul, onde o número de novas infeções é muito superior ao registado nas zonas da África Central e da África Ocidental. Regiões da Ásia Oriental e da Ásia do Sul, juntamente com o continente americano, são as que apresentam maior número de infeções registadas logo a seguir ao continente africano, seguido da Europa, a zona do Mediterrâneo Oriental e as regiões do Pacífico Ocidental (OMS, 2025). Apesar do HIV continuar a ser um grave problema de saúde pública, registou-se em 2023 uma estimativa de 42,3 milhões de pessoas a viver com a doença, sendo que 1 a 2 milhões dos casos de HIV registados eram do subgénero HIV-2, que se encontra praticamente restrito à região da África Ocidental. O número de mortes causadas pela infeção encontra-se em declínio constante, apresentando em 2023 uma diminuição de cerca de 51% face a 2010, com cerca de 630000 mortes provocadas por este vírus, enquanto em 2010 tinha-se registado cerca de 1,3 milhões de óbitos, dos quais 76000 ocorreram em indivíduos adultos e o restante em crianças portadoras do vírus (OMS, 2025).

Apesar de o número de novas infeções mostrar uma tendência de estabilização a nível mundial, nalgumas regiões, nomeadamente do Oriente Médio e do Norte de África, regista-se um aumento do número de infeções provocadas pelo HIV-1. A propagação do HIV a nível mundial e o número de pessoas infetadas leva a que a OMS considere a situação de epidémica. Fatores como os climas de guerra e os conflitos militares dificultam o combate à propagação do vírus e a implementação de medidas educativas e de prevenção contra o HIV (Swinkels, 2024). Na tabela 2.1 encontra-se apresentado o número aproximado de pessoas infetadas com HIV entre 2010 e 2023.

Tabela 2.1 – Descrição do número médio de pessoas a viver com HIV em todo o mundo entre 2010 e 2023. Adaptado de OMS (2025).

WHO region	Estimated number of people living with HIV		
	2010	2022	2023
<b>Global</b>	32 000 000 [29 000 000–35 800 000]	39 500 000 [35 800 000–44 200 000]	39 900 000 [36 100 000–44 600 000]
<b>African Region</b>	21 800 000 [19 800 000–24 200 000]	25 900 000 [23 500 000–28 700 000]	26 000 000 [23 600 000–28 800 000]
<b>Eastern and Southern Africa</b>	16 600 000 [15 100 000–18 100 000]	20 400 000 [18 700 000–22 400 000]	20 500 000 [18 800 000–22 500 000]
<b>Western and Central Africa</b>	5 200 000 [4 600 000–6 100 000]	5 400 000 [4 800 000–6 300 000]	5 500 000 [4 800 000–6 300 000]
<b>Region of the Americas</b>	2 800 000 [2 400 000–3 100 000]	3 900 000 [3 400 000–4 400 000]	4 000 000 [3 500 000–4 500 000]
<b>South-East Asia Region</b>	4 100 000 [3 600 000–4 900 000]	4 000 000 [3 500 000–4 800 000]	4 000 000 [3 500 000–4 800 000]
<b>European Region</b>	1 600 000 [1 500 000–1 800 000]	3 000 000 [2 700 000–3 300 000]	3 100 000 [2 800 000–3 400 000]
<b>Eastern Mediterranean Region</b>	240 000 [200 000–320 000]	490 000 [410 000–640 000]	530 000 [440 000–700 000]
<b>Western Pacific Region</b>	1 400 000 [1 300 000–1 500 000]	2 200 000 [2 100 000–2 400 000]	2 300 000 [2 200 000–2 400 000]

### **3. Fatores que contribuem para a transmissão do HIV**

#### *3.1. Fatores que contribuem para a transmissão do vírus*

O vírus da imunodeficiência humana disseminou-se rapidamente por todo o mundo, no entanto, o facto do continente africano ser a região que apresenta uma maior incidência de novos casos está, possivelmente, associado à baixa qualidade de vida, à falta de informação da população sobre as vias de transmissão do vírus, à restrita literacia em saúde e à falta de recursos humanos. Em muitas regiões de África encontram-se reunidas todas as condições favoráveis para a transmissão do vírus, uma vez que não apresentam saneamento básico e registam elevadas taxas de migrações. (Mayer & Beyrer, 2007; Macicame et al., 2024; Ramirez et al., 2024).

#### *3.2. Meios de transmissão do HIV*

A transmissão deste vírus ocorre por contacto das mucosas ou por meio dos fluidos corporais, nomeadamente através da realização de relações sexuais desprotegidas, da partilha de seringas ou agulhas, de transfusões de sangue infetado ou através de transplantes provenientes de indivíduos infetados. A transmissão pode ocorrer por transmissão vertical (mãe-filho) e ainda pelo contacto de fluidos corporais infetados com feridas profundas existentes no hospedeiro (Jonhson, 2023). Destacam se os seguintes meios de transmissão:

##### *Relações sexuais desprotegidas*

Um dos principais meios de contágio é a prática sexual desprotegida por via vaginal e por via oral, o que permite o contacto direto com as mucosas, gerando assim uma nova infeção num novo organismo humano. A prática sexual desprotegida por via anal apresenta um maior risco de transmissão devido à maior fragilidade da mucosa, o que faz com que os homossexuais sejam das populações com maior número de casos de HIV registados (Bruxelle et al., 2019). A presença de outras patologias tais como úlceras genitais, infeção pelo Herpes simplex do tipo 2 e infeções bacterianas e virais

contribuem para o enfraquecimento do sistema imunitário do indivíduo, tornando-o assim mais suscetível a adquirir e a desenvolver o HIV (Jonhson, 2023).

#### *Partilha de seringa ou agulhas, transfusões de sangue ou transplantes*

O consumo abusivo de drogas e de álcool, a utilização de seringas contaminadas com o HIV-1, a realização de transfusões de sangue e de transplantes de órgãos a partir de indivíduos portadores do vírus constituem possíveis meios de contágio e de propagação do HIV (Jonhson, 2023).

#### *Transmissão vertical (mãe-filho)*

A infeção por HIV pode ocorrer de mãe para filho através da placenta no decorrer da gravidez, durante o período de parto e até mesmo durante a amamentação. Quando a transmissão ocorre durante a gravidez, estamos perante uma infeção intrauterina, na qual o HIV atravessa a placenta materna e alcança o feto, provocando assim a infeção do mesmo. A transmissão durante o parto ocorre pelo contacto do bebé com sangue e secreções maternas infetadas. O leite materno ingerido pelo bebé durante a amamentação corresponde a uma eventual forma de transmissão viral (Johnson, 2023).

#### *Fluidos corporais*

Os fluidos corporais de um ser humano infetado, tais como a saliva, as lágrimas, leite materno e suor, ao contactarem com feridas profundas existentes num ser humano não infetado, possibilitam o contacto com as mucosas, constituindo assim possíveis formas de transmissão e disseminação do HIV. Este meio de transmissão é muito menos frequente do que os referidos anteriormente (Johnson, 2023).

## **4. Sintomas associados à infecção pelo HIV**

Os sintomas provocados pelo HIV-1 são diversos e variam consoante o estágio da infecção. A infecção por HIV encontra-se dividida em 4 estádios, nomeadamente a fase aguda, a fase de latência clínica, a fase sintomática e a fase de SIDA (Agutu et al., 2022). A fase aguda ocorre duas a seis semanas após a infecção, desencadeia uma rápida replicação viral, provocando um decréscimo acentuado do número de linfócitos. Os sintomas nesta fase inicial são idênticos aos apresentados em síndromes virais e na patologia da mononucleose infecciosa. Os sintomas mais frequentes são a febre, a sensação de mal-estar, a artralgia, a dor de garganta, diversos tipos de dermatite, a linfadenopatia e a meningite séptica. Durante a fase aguda, o indivíduo portador do HIV torna-se muito contagioso (Agutu et al., 2022).

A fase de latência clínica corresponde à fase em que se regista uma reposição do número de linfócitos T. O paciente, por norma, não apresenta sintomas e, caso os apresente, resumem-se a sintomas leves e inespecíficos, dos quais se pode destacar a diarreia, febre e fadiga. Nesta fase o vírus continua a multiplicar-se, contudo, o título viral é baixo comparado com os registados na fase aguda. Nesta fase de latência o indivíduo infetado continua a ser um possível transmissor do HIV (Meissner et al., 2022).

A fase sintomática é caracterizada pela degradação e pelo enfraquecimento do sistema imunitário, nomeadamente nos níveis dos linfócitos CD4+, que diminuem drasticamente em número, tornando o sistema imunitário progressivamente enfraquecido. Nesta fase é comum o surgimento de diversos sintomas tais como suores noturnos, perda de peso, diarreia persistente, aftas, infeções recorrentes, fenómenos de linfadenopatia, candidíase oral e Herpes zóster. Em determinados casos, a presença do vírus também favorece o desenvolvimento de outras patologias, tais como trombocitopenia, anemia e leucopenia (Meissner et al., 2022).

A fase de SIDA, conhecida por Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, provoca a falência completa do sistema imunitário, pode demorar mais de 10 anos para se manifestar e corresponde ao estágio mais avançado da doença. Ao atingir o estado de SIDA, o indivíduo torna-se mais suscetível ao desenvolvimento de neoplasias e cancro, nomeadamente o sarcoma de Kaposi e o linfoma de não Hodgkin. Aumenta a

vulnerabilidade para a ocorrência de infecções oportunistas, tais como a doença citomegálica, a criptococose, a pneumocistose, a histoplasmose, a tuberculose, a neurotoxoplasmose, a candidíase esofágica e a orofaríngea (Ping & Cheryl, 2010; Limper et al., 2017). O gráfico 4.1 mostra os diversos estádios da doença, bem como o número de linfócitos CD4+ e de cópias de RNA viral existentes ao longo de cada estágio.

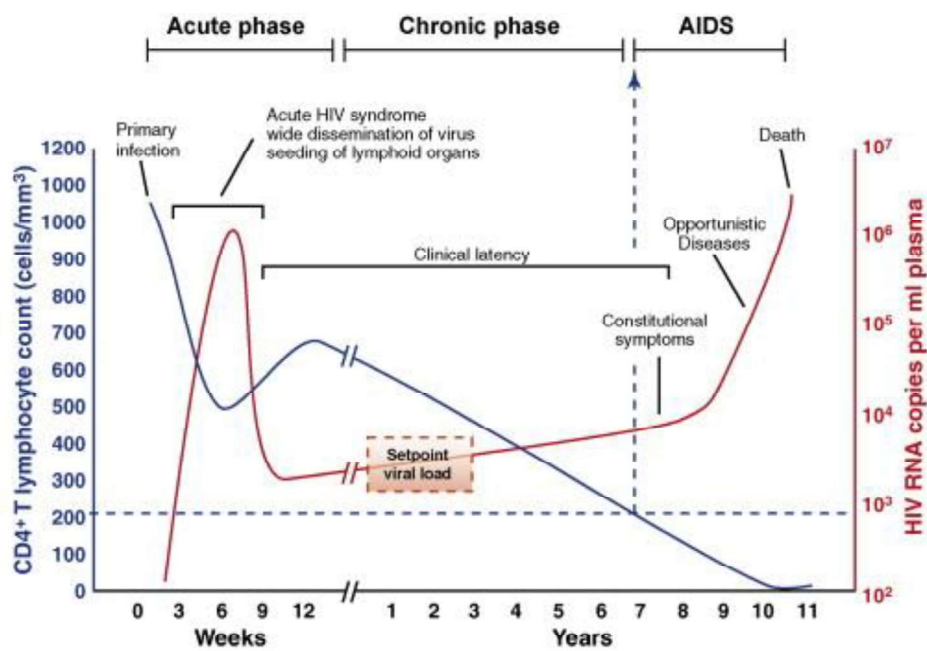


Gráfico 4.1 – Evolução da infecção pelo HIV. (i) Indivíduo infectado com HIV-1. (ii) Fase aguda com duração de 6 a 12 semanas com sintomas gripais, aumento acentuado de carga viral e queda nas células T CD4+. (iii) Fase crônica assintomática com duração média de 7 a 10 anos; após a fase aguda, a replicação do vírus atinge um nível estável. (iv) Fase sintomática com o enfraquecimento do sistema imunitário e com aparecimento de diversos sintomas. v) O início da fase de SIDA está associado ao aumento da replicação do vírus e ao declínio da contagem de células T CD4+ para <math><200/\text{mm}^3</math>; o tempo para o início da fase de SIDA varia entre os indivíduos de apenas 2 anos a mais de 15 anos. Adaptado de Ping & Cheryl (2010).

## **5. Células alvo do HIV**

O HIV entra num novo organismo humano através das mucosas e é detetado pelas células dendríticas presentes na sua superfície. Estas células dendríticas capturam o vírus e transportam-no até aos gânglios linfáticos, onde o apresentam aos linfócitos T CD4+, que expressam recetores específicos, o recetor CD4 e os co-recetores CCR5 ou CXCR4, com os quais o vírus interage através da glicoproteína 120 (gp120). Assim, ao transportar o HIV até aos linfócitos T CD4+, as células dendríticas facilitam o contacto entre o vírus e as suas células alvo (Martín-Moreno & Muñoz-Fernandez, 2019).

O sistema imunitário, após a deteção da presença do vírus, ativa os linfócitos T CD8+ citotóxicos e os linfócitos B. Os linfócitos T CD8+ são responsáveis pela identificação e pela degradação das células infetadas. Os linfócitos B produzem anticorpos específicos contra o HIV, o que contribui para a redução da carga viral, porém não eliminam o vírus por completo, uma vez que este fica armazenado nos reservatórios. Após esta fase inicial, o HIV tem como alvo principal os linfócitos T CD4+, responsáveis por coordenar o sistema imunitário, provocando assim a sua destruição e enfraquecimento (Limper et al., 2017 & Matsuzawa et al., 2017).

Nos chimpanzés infetados pelo SIV, o vírus mantém-se em replicação ativa, mas não causa limitações na qualidade de vida destes animais. Nos humanos, o HIV interage com o sistema imunitário devido à continua replicação (Rey-Cuillé et al., 1998). A invasão do HIV vai degradar progressivamente o sistema imunitário ao longo dos anos, o que aumenta a probabilidade de aquisição de novas patologias que condicionam o modo de vida do portador viral. Caso não se recorra à terapêutica adequada, que permitirá aumentar o bem-estar e a qualidade de vida do portador viral, a infeção por HIV pode originar a morte (Jia et al., 2015).

Antes da ativação da resposta imunitária adaptativa no hospedeiro, ocorre a ativação da resposta imunitária inata, que inclui a produção de interferão tipo 1 (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ). Estes interferões são secretados pelas células infetadas (como as dendríticas plasmocitoides) e têm um papel crucial na contenção inicial da infeção, promovendo um estado antiviral nas células vizinhas e ativando células NK e outros componentes da

imunidade inata. Esta resposta contribui para o desenvolvimento da resposta imunitária primária, caracterizada pela ativação inicial dos linfócitos T e B contra o antígeno viral (Tough & Le Bom, 2002). O interferão do tipo 1 é produzido em grande escala logo após a entrada do vírus na célula, sobretudo através da ativação de células dendríticas plasmocitoides. A produção do interferão do tipo 1 em grande escala induz a diminuição da expressão dos genes que aumentam a eficiência da replicação viral, o que provoca uma restrição temporária da mesma. A ação do interferão do tipo 1 é transitória e é rapidamente neutralizada por múltiplas proteínas virais tais como a VIF, VPU, NEF e a VPR que bloqueiam as vias de sinalização da resposta imunitária inata (Scagnolari & Antonelli, 2018).

O HIV possui no seu envelope a glicoproteína viral gp120, responsável por se ligar ao recetor CD4, presente principalmente nos linfócitos T CD4+, e a um co-recetor, o CCR5 ou o CXCR4, dependendo da fase da infeção. Na fase inicial, o vírus tem maior afinidade para o co-recetor CCR5, expresso nas células ativadas como os linfócitos T de memória, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans da epiderme e mucosas, células do baço e gânglios linfáticos, que correspondem a estruturas que compõem os tecidos linfoides secundários. Na fase avançada, ocorre uma transição para a ligação preferencial ao co-recetor CXCR4, comum em linfócitos T naïve e em células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea (Mild et al., 2013). Estas alterações no tropismo viral estão associadas à progressão da doença. A capacidade do HIV para infetar novos tipos celulares está associada à sua elevada taxa de mutação, que contribui para essa mudança de co-recetor e dificulta o controlo pelo sistema imunitário (Lee et al., 1999).

A interação entre a gp120 e os recetores CD4 e os co-recetores provoca múltiplos efeitos citopáticos nas células do sistema imunitário, como a apoptose celular, a lise celular, a formação de células gigantes multinucleadas, a vacuolização citoplasmática, a alteração do citoesqueleto e a inibição da síntese de macromoléculas celulares. Estes efeitos prejudicam gravemente a função imunológica, tornando o sistema imunitário incapaz de reconhecer os antígenos eficazmente, o que facilita a disseminação viral (Caetano, 1991).

Durante a fase inicial, o HIV infeta preferencialmente células que expressam o co-recetor CCR5, locais-chave na resposta imunitária primária, ou seja, a primeira interação entre o sistema imunitário e um novo antigénio (Kawamura et al., 2003). A infeção das células de Langerhans da epiderme e mucosa, das células do baço e dos gânglios linfáticos, impede o correto funcionamento da resposta imunitária secundária, que normalmente permite o reconhecimento rápido e eficaz de antigénios já encontrados anteriormente. A disfunção de células apresentadoras do co-recetor CCR5 e T auxiliares compromete a ativação de linfócitos B e T de memória, dificultando a produção de anticorpos específicos e o desenvolvimento da memória imunológica (Matsuzawa et al., 2017).

Com a progressão da infeção, especialmente na fase sintomática e na fase de SIDA, o HIV passa a utilizar preferencialmente o co-recetor CXCR4, mas pode continuar a usar CCR5 em casos de vírus com tropismo duplo ou misto (R5X4), ou quando não há forte pressão seletiva para mutações no tropismo. Ambos os co-recetores estão presentes em subpopulações diferentes de linfócitos T CD4+, sendo que os CCR5 predominam em células T de memória ativadas e os CXCR4 predominam em células T progenitoras hematopoiéticas (Berkowitz et al., 1998).

As células infetadas com o vírus em estado latente, ou seja, com o genoma viral integrado no genoma da célula hospedeira, circulam pelos gânglios linfáticos e tecidos periféricos através da linfa, disseminando o vírus e aumentando o número de células alvo. À medida que a infeção se propaga, ocorre a acumulação de mutações genéticas no genoma do HIV, incluindo as que afetam o seu tropismo, promovendo a adaptação ao recetor CXCR4 e agravando a infeção (Cary et al., 2016). Após a integração do genoma viral no DNA da célula hospedeira, o vírus mantém-se de forma estável no núcleo, integrado no genoma celular que, ao ser expresso, permite a produção de partículas virais que podem ser libertadas e infetar novas células. Porém, a expressão viral não ocorre uniformemente: existem diferenças significativas tanto entre células distintas como ao longo do tempo. Em determinadas populações celulares observa-se uma transcrição ativa e abundante de genes virais, enquanto noutras a expressão é mínima ou quase ausente. Além disso, a atividade viral pode oscilar durante o curso da infeção, alternando entre fases de maior replicação e períodos de expressão reduzida ou latência

relativa. Essa heterogeneidade na expressão viral tem implicações diretas na dinâmica da infecção, na persistência do vírus e na eficácia das respostas imunitárias e terapêuticas (Letchumanan & Theva Das, 2025).

Quando o vírus é transmitido a um novo organismo hospedeiro, somente os viriões com tropismo R5 (que usam o co-recetor CCR5) têm capacidade eficaz de infectar. As variantes do co-recetor CXCR4 ou mistas são geralmente eliminadas precocemente pelo sistema imunitário do novo organismo hospedeiro, por não estarem bem adaptadas à transmissão inicial (Grivel et al., 2011).

## 6. A estrutura do virião

O HIV pertence à classe VI de Baltimore, à família *Retroviridae* e ao género *Lentivirus*. Existem dois subtipos de HIV, o HIV-1 e o HIV-2. O HIV é um retrovírus por possuir a enzima transcriptase reversa, que está envolvida na leitura e conversão do genoma viral que se encontra sob a forma de RNA em informação sob a forma de DNA, permitindo assim a formação do cDNA (Van Heuvel et al., 2022).

O HIV-1 está dividido em 4 grupos principais, baseado na forma como o HIV é transmitido ao ser humano, tal como representado na figura 6.1: o grupo M, o grupo O, o grupo N e o grupo P. O grupo M é o prevalente, ou seja, é o que apresenta maior incidência e encontra-se subdividido em 9 subtipos. Os 9 subtipos são identificados por A, B, C, D, F, G, H, J, K, sendo que o subtipo A está subdividido em 4 sub-subtipos, do A1 ao A4, e o subtipo F em 2 sub-subtipos, que são o F1 e o F2 (Meissner et al., 2022). O grupo O diz respeito ao HIV atípico, isto é, a casos de HIV-1 com manifestações clínicas incomuns durante a fase aguda. O grupo N diz respeito ao HIV não atípico e não principal, ou seja, diz respeito a um tipo de infeção mais rara e que não se enquadra nem no grupo O, nem no grupo M. Por sua vez, o grupo P é bastante raro e a estirpe do vírus associada apresenta similaridade com o vírus da imunodeficiência símia (SIV). É importante ainda realçar que os subtipos apresentam uma variabilidade genética de aproximadamente 25% a 35% (Meissner et al., 2022; Taylor et al., 2009).

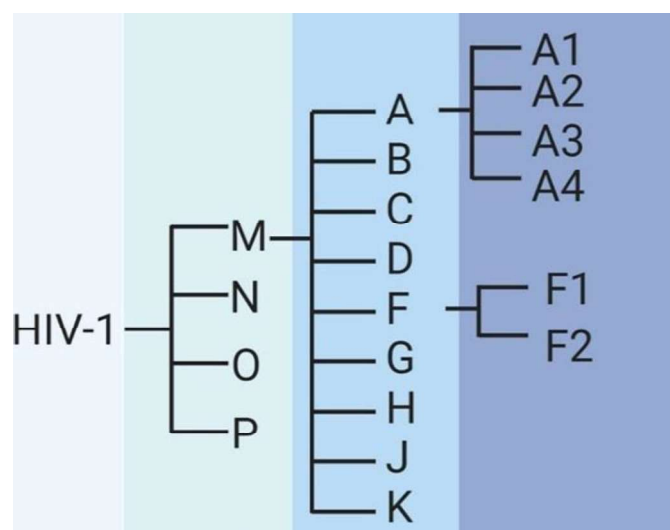


Figura 6.1 – Grupos, subtipos e sub-subtipos do HIV-1 (Meissner et al., 2022).

O HIV é um vírus envelopado. O envelope é constituído por uma bicamada lipídica, onde se encontram duas proteínas de superfície, a glicoproteína 120 e a glicoproteína 41 (Scoa & Nunzio, 2021). O HIV apresenta a proteína p24, que se organiza numa rede hexagonal e pentagonal, formando assim um capsídeo (CA) interno em forma de cone (Figura 6.2). O capsídeo cónico é constituído por cerca de 1.500 monómeros da estrutura cónica (Cheng et al., 2007). Por sua vez, o capsídeo viral protege o RNA viral e as enzimas virais durante a entrada nas diferentes células do organismo hospedeiro, participa no processo de desencapsidação, que permite a libertação do genoma viral no citoplasma da célula alvo, e regula o transporte do genoma na forma de dsDNA até ao núcleo, interagindo com proteínas da célula hospedeira (Paul et al., 2021; Campbell & Hope, 2015). Este vírus apresenta um genoma com 9700 nucleótidos, formado por três sequências nucleotídicas que são designadas de genes, designadamente as sequências *gag*, *pol* e *env*. Cada uma destas sequências, *gag*, *pol* e *env*, codifica várias proteínas. Assim sendo, o gene *gag* codifica a proteína da capsídeo, da nucleocapsídeo e da matriz; o gene *pol* codifica para as enzimas transcriptase reversa, protease, integrase e a RNase H; e o gene *env* codifica as proteínas do envelope viral, a gp120 e a gp41. Estes 3 genes, que se apresentam na orientação 5'-*gag-pol-env*-3', são essenciais para ocorrerem os processos de fixação do vírus na membrana plasmática da célula hospedeira, a replicação do genoma viral e a montagem da estrutura viral (Meissner et al., 2022). Na figura 6.2 encontra-se representado a estrutura do virião do HIV.

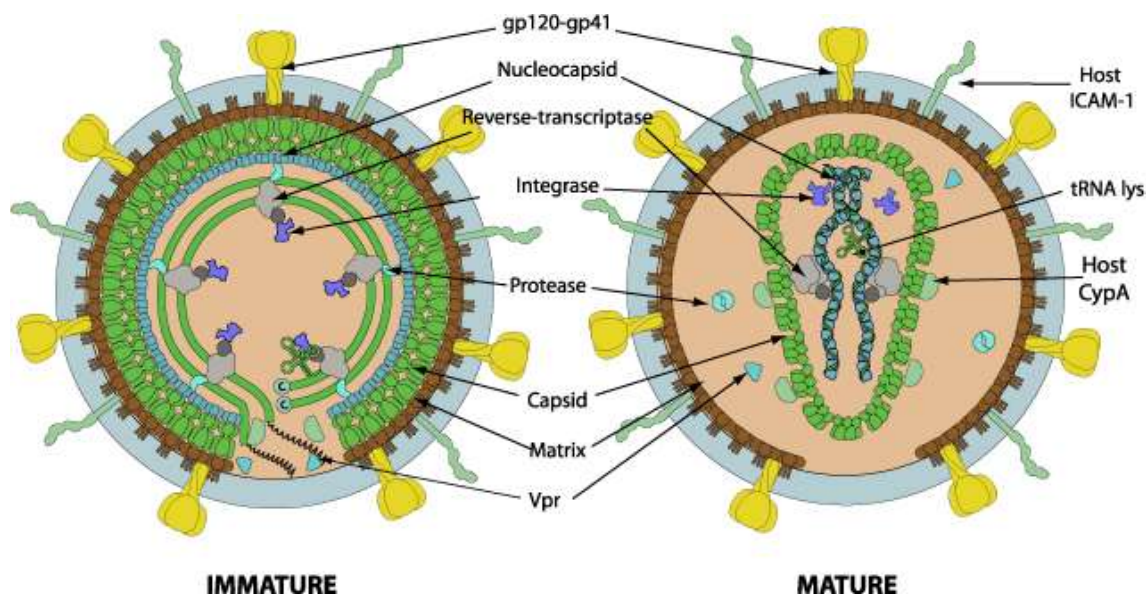


Figura 6.2 – Estrutura do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Representação esquemática da partícula viral, mostrando: Envelope lipídico proveniente da célula hospedeira; Glicoproteínas de superfície (gp120) e transmembrana (gp41), responsáveis pela ligação ao receptor CD4 e co-receptores (CCR5/CXCR4); Proteínas da matriz (p17), logo abaixo do envelope; Capsídeo cônico (p24), que envolve o genoma viral; Genoma viral constituído por duas cópias de RNA de cadeia simples; Enzimas essenciais (transcriptase reversa, integrase e protease), associadas ao RNA no interior do capsídeo. Adaptado de viralzone, (2025). Acedido a 1 de agosto de 2025.

O HIV apresenta um genoma dímero, formado por duas cadeias iguais de ssRNA(+). Cada monómero é constituído por uma cadeia de RNA simples de sentido positivo, ssRNA(+), poliadenilada na extremidade 3' e com um grupo 7-metilo (estrutura capuz) na extremidade 5' (Schemel et al., 2024). Apresenta um genoma linear com extremidades repetidas e, embora este seja relativamente pequeno, consegue expressar muitas proteínas (Rossi et al., 2021).

O processo de transcrição reversa realizado pela transcriptase reversa ocorre no interior da célula hospedeira, o que impede que o DNA viral de cadeia dupla e recém-formado seja detetado no citoplasma, impedindo assim a ativação da resposta imunitária inata (Venters & Pugh, 2013).

Após a síntese do DNA no citoplasma da célula hospedeira, obtido a partir da cadeia de RNA, o HIV-1 passa a adquirir, nas suas extremidades 5' e 3', sequências de repetição terminal longa, designadas por sequências LTR que são essenciais na integração do genoma viral no genoma humano. O vírus possui 6 genes auxiliares (*vif*, *vpr*, *tat*, *rev*, *vpu* e *nef*) que participam no processo replicativo e originam proteínas com a mesma designação (VIF, VPR, TAT, REV, VPU e NEF): a) a proteína VIF bloqueia a

encapsidação da enzima apolipoproteína B (*APOBEC3*), a qual atua como citidina desaminase na edição do mRNA viral e origina uma atividade inata imune contra o retrovírus; b) a proteína VPR permite ao virião estabelecer contacto com os co-recetores CD4 dos linfócitos T e dos macrófagos; c) a proteína TAT aumenta a transcrição viral; d) REV aumenta a expressão dos genes tardios; e) VPU é necessário para o vírus conseguir sair da célula hospedeira; f) NEF tem como função proteger a célula infetada, dificultando assim a sua deteção por parte do sistema imune (Meissner et al., 2022). Na figura 6.3 encontram-se representadas a estrutura e a organização do genoma do HIV, bem como os genes que foram mencionados neste capítulo.

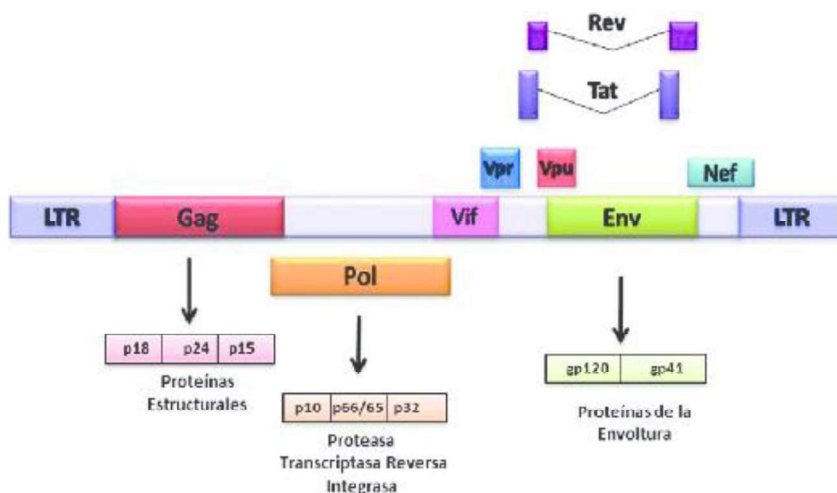


Figura 6.3 – Estrutura e organização do genoma do HIV e principais proteínas codificadas. O genoma do HIV apresenta duas regiões LTR (Long Terminal Repeats) nas extremidades, essenciais para regulação da transcrição. Os genes Gag, Pol e Env codificam, respetivamente: Proteínas estruturais (Gag): p18 (matriz), p24 (capsídeo), p15 (nucleocapsídeo); Enzimas (Pol): protease (p10), transcriptase reversa (p66/p65) e integrase (p32); Proteínas de envelope (Env): gp120 (glicoproteína de superfície) e gp41 (glicoproteína transmembranar). O genoma inclui ainda genes acessórios e reguladores: Vif, Vpr, Vpu, Nef, Tat e Rev, que codificam proteínas responsáveis por modular a replicação viral, o ciclo celular e a resposta imunitária do hospedeiro. Adaptado de Arroyave et al., (2013).

O genoma em RNA do vírus contém elementos que vão regular o processo replicativo, nomeadamente, um elemento de controlo do gene *rev* (RRE), uma sequência de iniciação de dimerização (DIS), um sítio específico de ligação ao primer, conhecido pelo PBS e ainda um elemento responsável por exercer uma resposta de transativação na extremidade 5', que é denominado por TAR (Meissner et al., 2022). A sequência RRE permite que os RNAs virais, transportados do núcleo para o citoplasma, sejam traduzidos ou empacotados no virião. A sequência TAR encontra-se na

extremidade 5' do RNA viral e vai interagir com a proteína TAT que é responsável por ativar a transcrição viral, desencadeando um aumento da transcrição do RNA viral. A região genómica DIS permite a dimerização de dois genomas virais na partícula do vírus e atua nos processos de montagem do genoma viral e nos processos recombinatórios durante a replicação (Dirac et al., 2001). A região PBS corresponde ao local do genoma onde o tRNA, de origem celular, se liga. Este tRNA atua como primer para a transcriptase reversa iniciar a síntese do DNA viral a partir do RNA (Duchon & Hu, 2024).

## **7. Variabilidade genética do HIV**

O HIV-1 é caracterizado por uma elevada diversidade genética, resultante principalmente da ação da sua enzima transcriptase reversa, a qual insere erros durante o processo de transcrição reversa. Essa enzima, essencial para a replicação viral, converte o RNA viral de cadeia simples em DNA de cadeia dupla sem possuir atividade de revisão (proofreading), o que leva à introdução frequente de mutações. A elevada taxa de replicação viral gera uma elevada taxa de erro, que gera continuamente variantes genéticas, contribuindo para a heterogeneidade populacional do vírus. Além das substituições nucleotídicas, as inserções, deleções e duplicações também reforçam essa variabilidade. Outro fator fundamental para a variabilidade genética do HIV-1 é a recombinação genética. Cada partícula viral contém duas cópias do RNA genómico, permitindo trocas de molde durante a transcrição reversa, o que gera novas variantes por recombinação "copy-choice". Este processo pode combinar diversas mutações oriundas de diferentes isolados virais e que vão desencadear variantes multirresistentes face à terapêutica farmacológica instituída. A recombinação copy-choice pode também compensar perdas de aptidão viral, causadas por mutações anteriores, aumentando o potencial adaptativo do vírus. Essa diversidade genética tem implicações diretas na antigenicidade do HIV-1, permitindo o escape à resposta imune do hospedeiro e à pressão seletiva dos fármacos antirretrovirais. No entanto, nem todas as mutações conferem vantagem seletiva ao vírus, pois algumas afetam negativamente a sua aptidão replicativa. A capacidade do HIV-1 de gerar variantes genómicas continuamente, por meio de mutação e recombinação, representa um dos principais desafios para o controlo da infeção viral, dificultando o desenvolvimento de vacinas eficazes e favorecendo a emergência de resistência terapêutica (Santoro & Perno, 2013).

## **8. Ciclo viral do HIV**

Ao entrar num novo organismo hospedeiro, o vírus atinge como células alvo os linfócitos T, uma vez que estes possuem o recetor celular primário CD4 em grande número (Swinkels et al., 2024).

O processo replicativo do HIV divide-se em 2 fases, a fase inicial, que corresponde à fase reguladora, e a fase tardia, que corresponde à fase estrutural. A fase reguladora ocorre no núcleo, enquanto a fase tardia desenvolve-se no citoplasma (Meissner et al., 2022).

O vírus entra na célula por intermédio de uma proteína viral, designada por gp 120. A glicoproteína 120 faz parte do envelope viral e forma-se a partir da glicoproteína ENV. A proteína ENV, no estado maturo, é constituída por um trímero dos heterodímeros SU-TM. Posteriormente à entrada do vírus na célula, a glicoproteína ENV sofre clivagem, dando origem a duas subunidades, a proteína SU, que corresponde à glicoproteína 120, e a proteína TM, uma proteína transmembranar, designada por glicoproteína 41. O antirecetor viral SU vai ligar-se aos recetores celulares CD4 e promover a inserção do vírus na célula hospedeira. Por outro lado, a proteína TM promove a interação do envelope viral com os co-recetores da superfície celular, as quimiocinas CCR5 ou CXCR4. O processo desencadeado por estas duas proteínas virais vai promover a fusão entre o envelope viral e a membrana plasmática, permitindo assim que se inicie o processo replicativo deste vírus. Após o processo de fusão, o genoma viral encontra-se protegido pelo capsídeo, o qual protege igualmente diversas proteínas virais tais como a transcriptase reversa, a integrase e os fatores celulares provirais e de restrição. Posteriormente, o núcleo do capsídeo é transportado para os poros nucleares, que se situam no envelope nuclear, e durante esse percurso vai ocorrer a transcrição reversa por ação da transcriptase reversa, permitindo a conversão da informação viral que está sob a forma de RNA em informação viral sob a forma de DNA. Para se iniciar a transcrição reversa é necessário que o RNA de transferência celular (tRNA) estabeleça ligação com o primer PBS, que se encontra localizado na extremidade 5' do genoma de RNA. O tRNA funciona como primer para o início da transcrição reversa, permitindo assim que a enzima transcriptase reversa produza uma cadeia negativa de DNA simples.

Durante a síntese de DNA, a enzima RNase H vai efetuar a degradação das cadeias de RNA viral. A transcriptase reversa vai atuar em duas regiões, a região única 5', conhecida por U5 e as regiões repetidas da sequência líder 5' do genoma de RNA, conhecidas por regiões R (Mailler et al., 2016). A figura 8.4 apresenta os processos acima referidos, pela respetiva ordem.

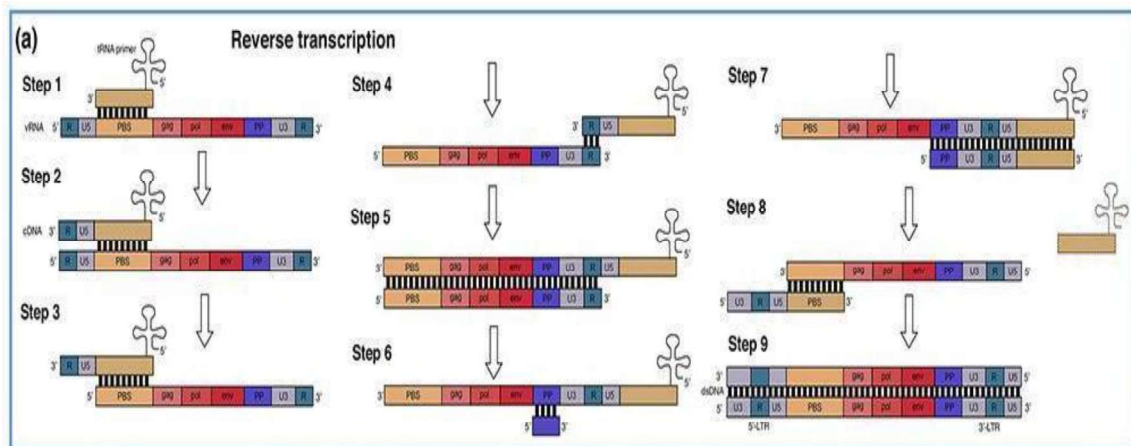


Figura 8.4 – Esquema do processo de transcrição reversa do HIV. 1: O RNA viral (vRNA) entra na célula hospedeira, 2: Início da síntese de DNA complementar (cDNA) a partir do RNA viral, mediada pela transcriptase reversa, 3: Formação do primeiro segmento de cDNA, ainda ligado ao RNA viral, 4: O RNA viral é degradado parcialmente, permitindo que o cDNA continue a síntese, 5: Síntese do segundo segmento de cDNA, formando uma molécula de DNA de cadeia dupla, 6: Formação da extremidade U3 do cDNA e preparação para a translocação do DNA recém-sintetizado, 7: O cDNA é reposicionado, permitindo a continuação da síntese das regiões restantes, 8: Completa-se a síntese do DNA de cadeia dupla, incluindo os elementos LTR (long terminal repeats); 9: Formação final do DNA viral de fita dupla pronto para integração no genoma da célula hospedeira. Adaptado de Ruiz & Arnould, (2020).

Por sua vez, a enzima RNase H vai degradar a cadeia original de RNA, a partir da qual se obteve a cadeia simples de DNA de sentido negativo, até chegar à região do RNA onde se encontram sequências de polipurinas (PPT), que vão impedir a RNase H de degradar o RNA viral. Por outro lado, esta sequência de polipurinas funciona como primer para se obter a cadeia simples de DNA de sentido positivo. Chegando ao fim, as sequências dos primers PBS de ambas as cadeias simples de DNA vão sofrer um processo de hibridação, permitindo a obtenção de uma cadeia dupla de DNA. Este DNA de cadeia dupla é obtido no núcleo e está sob a forma de um complexo, onde se associam diversas proteínas virais e celulares, nomeadamente a enzima integrase viral, que vai acelerar o processo de integração do DNA viral no genoma do hospedeiro, permitindo que se obtenha o provírus. O provírus é a designação para o genoma do HIV integrado no genoma da célula hospedeira.

A ativação da transcrição do provírus necessita da presença de sequências promotor, presentes no interior da sequência LTR, nomeadamente a caixa TATA, o TAR, bem como diversos locais de ligação do fator de transcrição da célula hospedeira, que em conjunto vão convocar a RNA polimerase II, que vai acelerar o processo de transcrição do DNA viral e formar os RNA mensageiros virais. Antes deste processo, ocorre a integração do DNA obtido no genoma da célula hospedeira (Van Heuvel et al., 2022; Meissener et al., 2022).

O provírus permanece na célula alvo sob a forma de latência, funcionando esta como um reservatório. O genoma viral é constantemente transcrito, embora seja indetetável pelo sistema de vigilância do sistema imunitário. O genoma, ao ser transcrito na totalidade, pode iniciar a formação de novas partículas virais. A transcrição dos genes *gag*, *pol* e *env*, bem como a transcrição dos respetivos genes auxiliares, permite a obtenção do RNA mensageiro que contém sequências de intrões e de exões. Os intrões não codificam informação e, por isso, são eliminados através do mecanismo de “splicing”, o que permite obter RNA mensageiro viral formado exclusivamente por uma sequência de exões. A informação que se encontra sob a forma de RNA mensageiro vai ser transportada para o citoplasma onde ocorre o processo de tradução. Estas etapas encontram-se representadas respetivamente pelos passos 5, 6, 7 e 8 da figura 8.5. Numa fase inicial ocorre a produção e a respetiva expressão das proteínas reguladoras, tais como a TAT, a REV e a NEF, e numa fase posterior ocorre a produção das proteínas estruturais VPU, VIF e VPR. A glicoproteína viral 160, também designada de ENV, vai para o retículo endoplasmático onde sofre diversos processos e vai originar a glicoproteína SU e a glicoproteína 41 ou TM, ficando assim reunidas todas as proteínas necessárias ao processo de montagem (Van Heuvel et al., 2022).

Durante a etapa de montagem do HIV, ocorre a oligomerização das proteínas codificadas pelo gene *gag*, um processo que tem início no citoplasma da célula hospedeira e resultando na formação de uma rede imatura de GAG, essencial para a estrutura inicial da partícula viral. Para ocorrer a oligomerização é essencial a ocorrência das interações entre as regiões C-terminais de múltiplas proteínas GAG. Essas interações promovem o autoencaixe das proteínas GAG entre si, organizando-se numa estrutura ordenada, que dará forma ao núcleo imaturo do vírus. Por outro lado, a região matriz

da estrutura GAG vai ser responsável por estabelecer a ligação da proteína viral glicoproteína 41 à membrana plasmática, ligação que é catalisada pela região nucleocapsíde da estrutura GAG. A rede GAG, formada ao longo da membrana plasmática, dispõe-se de forma curvilínea, permitindo à partícula viral adquirir uma estrutura semelhante a uma esfera. Em seguida, a libertação da partícula viral ocorre por vesículas de exocitose ou pelo processo de “budding”, o qual é permitido devido à presença do gene auxiliar *vpu* e que é um processo bastante comum em vírus envelopados. Este processo encontra-se representado na figura 8.5 pelos números 9, 10 e 11. Posteriormente, ocorre a clivagem da estrutura GAG, o que vai permitir obter uma partícula viral madura, que irá conter todas as proteínas necessárias para conseguir invadir e gerar infeção numa nova célula do organismo infetado, o que resulta num aumento da taxa de infeção (Meissner et al., 2022). Quando o gene viral *rev* é expresso, o processo eficiente da expressão genética será dificultado. Como tal, não ocorrerá nem o processo de “splicing”, nem o processo de montagem. O RNA permanece ligado ao núcleo e, por isso, permanecerá no interior da célula sob o estado de latência. Todavia, quando ocorre uma nova infeção, estes vírus, que se encontram adormecidos sob a forma de latência, vão acabar por ser ativados e libertados, auxiliando na criação de uma nova infeção (Crespo et al., 2022).

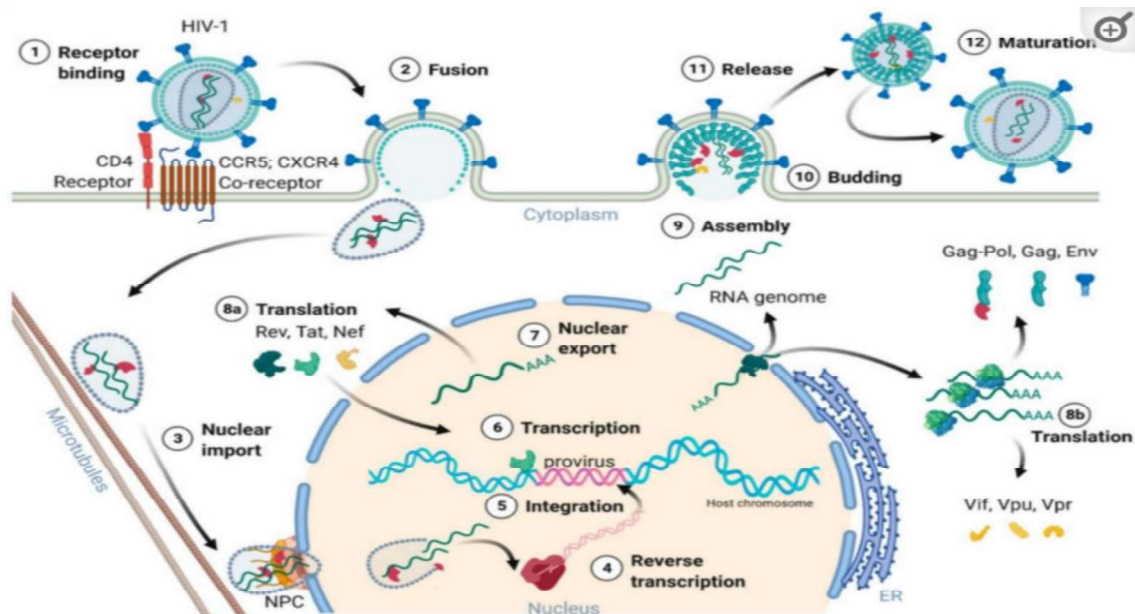


Figura 8.5 – Ciclo viral do HIV. 1- Ligação ao receptor) – O HIV-1 liga se ao receptor CD4 e aos co-receptores CCR5 ou CXCR4 da célula hospedeira, 2-Fusão – O envelope viral funde se com a membrana da célula hospedeira, libertando o conteúdo viral no citoplasma, 3- Importação nuclear – O complexo de pré-integração com o RNA viral entra no núcleo da célula através do poro nuclear (NPC), 4- Transcrição reversa – A enzima transcriptase reversa converte o RNA viral em DNA complementar (cDNA), 5- integração – A integrase viral incorpora o DNA proviral ao DNA do hospedeiro, 6- Transcrição – O DNA proviral integrado é transcrito em RNA viral pela maquinaria da célula hospedeira, 7- Exportação nuclear – O RNA viral recém-produzido é exportado do núcleo para o citoplasma, 8a- Tradução – proteínas regulatórias – Produção de proteínas virais regulatórias como Rev, Tat e Nef, 8b - Tradução – proteínas estruturais – Produção de proteínas estruturais como Gag, Pol e Env, além de acessórias (VIF, VPU, VPR), 9- Montagem) – O RNA viral e proteínas estruturais se agrupam para formar novas partículas virais imaturas, 10 - Budding– A partícula viral imatura brota da membrana da célula hospedeira, 11 – Liberação da partícula viral da célula, 12 – Maturação - A protease viral cliva poliproteínas, tornando o vírus infeccioso. Adaptado de Van Heuvel et al., (2022).

## **9. Diagnóstico do HIV**

Com o surgimento de infeções pelo HIV em humanos e face ao acelerado aparecimento de novos casos de infeção, tornou-se necessário o desenvolvimento de um meio de diagnóstico, para assim ser possível efetuar o despiste e a deteção atempada de novos casos, de modo a controlar a progressão da infeção (OMS, 2021). Para tal, foi inicialmente desenvolvido um teste sorológico, que permitia detetar infeções pelo HIV através da utilização de antigénios virais. Porém, o HIV passou a ser visto como uma pandemia global e, por isso, foi necessário desenvolver testes rápidos, métodos que permitiam a triagem de alta eficácia, meios de confirmação suplementar, para se despistar a existência de falsos negativos e de falsos positivos. Além desses, também surgiram os testes de ácido nucleicos, conhecidos por testes *NATS*, que permitem amplificar e analisar os ácidos nucleicos de células de um paciente (Parekh et al., 2018). Os testes rápidos são testes de antigénio, no entanto, é sempre preciso efetuar os testes suplementares para se poder confirmar a presença ou a ausência do HIV. Nos testes suplementares confirmatórios, que se encontram exemplificados na figura 9.6, temos o *Western blot*, o *cartcho de Geenius* e ainda o *inno-Lia line blot*. Estes testes permitem discernir se estamos perante uma infeção provocada pelo HIV-1 ou pelo HIV-2, sendo todos testes do tipo antigénio-anticorpo. O teste *Western Blot* é um teste que apresenta elevada especificidade e que permite distinguir as proteínas do HIV envolvidas na infeção, porém é bastante complexo e requer prática e conhecimento especial por parte dos laboratórios, apresenta sensibilidade limitada, podendo não conseguir detetar a infeção na fase inicial e tem um custo económico mais elevado do que os restantes testes. O *cartcho de Geenius* apresenta maior sensibilidade para detetar infeções em estado precoce, permite distinguir o HIV-1 e o HIV-2, os resultados são obtidos em apenas trinta minutos e é fácil de executar, não sendo necessários laboratórios especializados, porém apresenta um custo relativamente alto, necessita do auxílio de equipamentos de leitura para garantir uma interpretação objetiva e não identificam às proteínas virais envolvidas na processo infeccioso, apenas indicam a presença ou ausência de antigénios específicos. O *inno-Lia line blot* apresenta elevada sensibilidade e especificidade, permite diferenciar o HIV-1 e o HIV-2, fornece bandas

semelhantes às do *Western blot*, o que facilita a interpretação e apresenta menos resultados indeterminados do que os restantes testes, contudo apresenta um elevado custo associado e obriga o recurso a laboratórios e técnicos especializados. Os testes rápidos podem ser realizados com base em amostras de sangue, plasma ou soro que se obtêm após realizar a punctura digital capilar (Parekh et al., 2018). Estes testes rápidos possibilitam a determinação da presença ou ausência do antigénio em apenas trinta minutos, contudo os profissionais que realizam este tipo de testes têm que possuir formação específica para poder avaliar os resultados de uma análise e podem ser farmacêuticos, técnicos de farmácia ou até enfermeiros. Os testes rápidos do HIV estão disponíveis sob a forma de dispositivos de fluxo lateral (testes inumocromatográficos), sob a forma de cartuchos de fluxo contínuo ou ainda sob a forma de ensaios de aglutinação. Independentemente do resultado obtido neste tipo de testes, deve sempre ser realizado os testes laboratoriais, nomeadamente o *Western blot*, o *cartcho de Geenius* e ainda o *inno-Lia line blot*, para despistar a existência de eventuais falsos negativos (OMS, 2021).

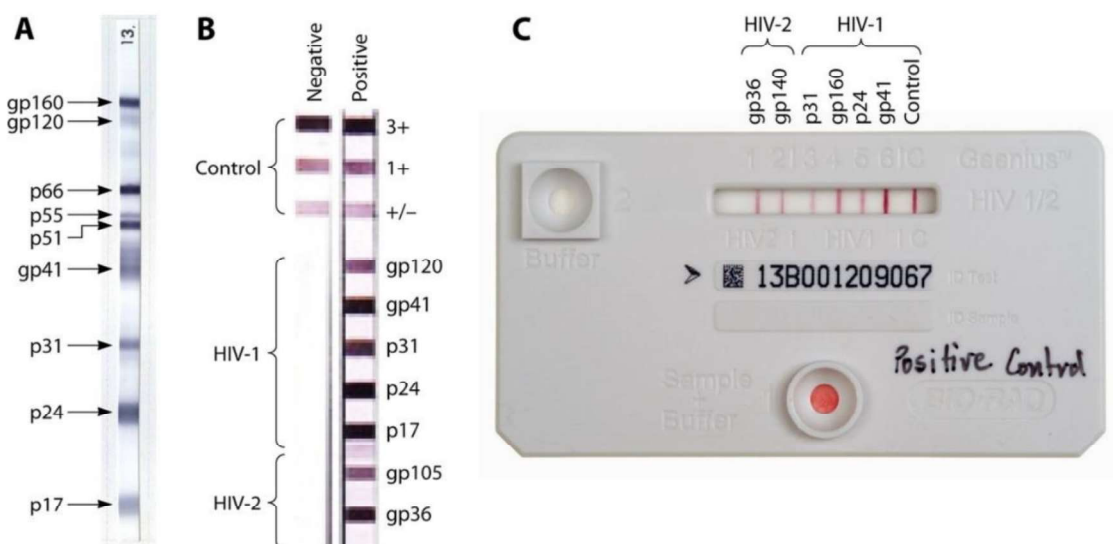


Figura 9.6– Ensaios confirmatórios suplementares. A) *Western blotting* - O WB utiliza lisados virais purificados por gradiente como antígenos separados impregnados em tiras de nitrocelulose. B) *Inno-LIA* de fluxo lateral utiliza combinações de cinco e dois antígenos sintéticos ou recombinantes de HIV-1 e -2, respectivamente, C) cartucho de *Geenius* - o ensaio *Geenius* com a plataforma de via dupla (DPP) utiliza quatro e dois antígenos sintéticos ou recombinantes para HIV-1 e -2, respectivamente. Adaptado de Parekh et al., (2018).

## **10. Terapêutica farmacológica tradicional**

Desde o aparecimento do vírus HIV, este tornou-se um problema de saúde pública, estando atualmente classificado pela OMS como uma epidemia. No passado, o HIV apresentava elevada gravidade e uma elevada taxa de letalidade associada, tendo sido classificado como pandemia. A dimensão do número de pacientes afetados pelo HIV levou à descoberta de uma classe de fármacos para combater esta infeção viral. Como tal, foram desenvolvidos os fármacos antirretrovirais que, apesar de não levarem à cura, permitem aumentar a qualidade de vida da pessoa infetada, fazendo com que esta doença seja agora classificada como uma doença crónica e não como uma doença letal. Basicamente, esta classe farmacológica leva à supressão da replicação viral, porém a toma correta e contínua é obrigatória e essencial para haver adesão e não se verificar um aumento da replicação viral, que posteriormente irá contribuir para a evolução contínua da doença (Mallolas et al., 2024).

Nos antirretrovirais utilizados nesta patologia destacamos 5 subclasses, nomeadamente os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN), os Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleósidos (ITRNN), os Inibidores da Protease (IP), os Inibidores da Integrase (IITFs) e ainda os Inibidores de Fusão.

Tabela 10.2 – Fármacos antirretrovirais utilizados na terapêutica contra o HIV

Classe antirretroviral	Abreviatura	Fármacos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos	ITRN	<i>Abacavir</i> <i>Didanosina</i> <i>Emtricitabina</i> <i>Zidovudina Tenofovir</i> <i>Lamivudina Estavudina</i>
Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleósidos	ITRNN	<i>Nevirapina</i> <i>Delavirdina</i> <i>Efavirenz</i> <i>Etravirina</i> <i>Rilpivirina.</i>
Inibidores da Protease	IP	<i>Ritonavir</i> <i>Saquinavir</i> <i>Indinavir</i> <i>Nelfinavir</i> <i>Fosamprenavir</i> <i>Lopinavir</i> <i>Atazanavir</i> <i>Tipranavir</i> <i>Darunavir</i>
Inibidores da Integrase	IITFs	<i>Raltegravir</i> <i>Elvitegravir</i> <i>Doultegravir</i>
Inibidores de Fusão		<i>Enfuvirtida</i> <i>Maraviroque</i>

#### *Mecanismo de ação dos ITRN*

Os ITRN são análogos modificados dos ribonucleótidos. Estes ribonucleótidos caracterizam-se por não terem o grupo 3'-OH na posição 3' da ribose. Na célula infetada, o análogo do ribonucleótido fosforilado é integrado no DNA viral por ação da enzima transcriptase reversa. A ausência do grupo 3'-OH impede a formação da cadeia viral, que por sua vez condiciona acentuadamente a replicação do genoma viral. Este tipo de fármacos, à exceção do *abacavir*, é metabolizado pela glucuroniltransferase e pela álcool

desidrogenase, são eliminados essencialmente por via renal, obrigando a que seja feito um ajuste de dose, consoante as patologias e características do doente. É importante realçar que nalguns doentes pode existir uma mutação no genoma viral, no codão 184 do gene que codifica a enzima transcriptase reversa, o que pode causar elevada resistência à *lamivudina* e à *entricitabina*. Por outro lado, a condição de mutação vai gerar sensibilidade ao *tenofovir* e à *zidovudina*, o que faz com que estes dois últimos fármacos sejam administrados a pessoas cujo DNA apresente a mutação. Por outro lado, é contraindicado a associação de ITRNS que atuem sobre o mesmo análogo (citosina, guanina, adenosina e timina) (Brunton et al., 2019).

### *Fármacos ITRN*

Os fármacos ITRN aprovados atualmente são o *abacavir*, a *didanosina*, a *emtricitabina*, a *zidovudina*, a *tenofovir*, a *lamivudina* e a *estavudina* (Brunton et al., 2019).

### *Zidovudina*

A *zidovudina* é tóxica para a medula, o que pode levar ao surgimento de problemas adicionais de saúde, como anemia e neutropenia, e à possibilidade de ocorrências de cefaleias (Brunton et al., 2019).

### *Estavudina*

A *estavudina*, à semelhança da *zidovudina*, também pode ser responsável pela ocorrência de cefaleias, neutropenia e ainda pode desencadear situações de urticária, diarreia e lipoatrofia (Brunton et al., 2019).

### *Didadosina*

A *didadosina*, tal como os outros dois fármacos, é responsável por causar fenómenos de neutropenia periférica. É importante destacar que, em pessoas que apresentem pancreatite, os níveis de amilase sérica devem ser monitorizados regularmente, uma vez que há a possibilidade do desenvolvimento de fenómenos tóxicos que podem ser fatais (Brunton et al., 2019).

### *Tenofovir*

O *tenofovir* apresenta um elevado tempo de semivida, o que permite efetuar uma toma diária única, sendo que a ocorrência de náuseas, timpanismo e distúrbios gastrointestinais são os principais efeitos colaterais associados a este tipo de fármacos. Em casos de insuficiência renal, é necessário monitorizar regularmente os níveis de creatinina sérica, pois o fármaco é reabsorvido inalteradamente na urina. O *tenofovir* contribui para a diminuição das concentrações de outro antirretroviral pertencente à classe dos Inibidores da Protease, PI, o qual é o *atazanavir*, implicando a administração conjunta do *ritonavir*, de modo a garantir a eficácia do *atazanavir*, caso esta associação seja aplicada (Brunton et al., 2019).

### *Lamivudina*

A *lamivudina* tem menos toxicidade associada, não interferindo com o DNA mitocondrial e por isso é bem tolerada na maioria dos casos (Brunton et al., 2019)

### *Emtricitabina*

A *emtricitabina*, trata-se de um fármaco que pode desencadear alguns efeitos colaterais, nomeadamente cefaleia, náuseas, diarreia e urticária, podendo ainda ser responsável por causar hiperpigmentação das solas dos pés e palmas das mãos (Brunton et al., 2019).

### *Abacavir*

O *abacavir* apresenta como efeitos adversos, principalmente, distúrbios gastrointestinais, cefaleia e vertigens. É crucial ter conhecimento de que podem existir pessoas que apresentem sensibilidade a este fármaco e por isso não devem ser expostas ao mesmo, podendo recorrer-se a um teste genético para efetuar o despiste de uma possível sensibilidade (Brunton et al., 2019).

### *Mecanismo de ação dos ITRNNs*

Os ITRNNs vão atuar ao nível da transcriptase reversa do HIV, desempenhando um papel de inibidores não competitivos. Estes são extremamente seletivos, uma vez que vão estabelecer uma ligação com a TR viral numa região lipofílica, próxima do local ativo, que vai ser responsável por desencadear uma alteração na estrutura, levando assim à inibição da enzima, o que vai condicionar o desenvolvimento e a evolução viral. Esta classe de fármacos apresenta elevada resistência cruzada entre si, uma grande possibilidade de interações farmacológicas e ainda apresenta enorme tendência para a ocorrência de reações de hipersensibilidade, destacando-se a ocorrência de urticária (Brunton et al., 2019).

### *Fármacos ITRNNs*

Os fármacos utilizados para o HIV são a *nevirapina*, a *delavirdina*, a *efavirenz*, a *etravina* e a *rilpivirina* (Brunton et al., 2019).

### *Nevirapina*

A *nevirapina* está contraindicada em mulheres que apresentem uma contagem de células linfócitos T CD4+ superior a 250/mm<sup>3</sup> e em homens cujo número dessas células ultrapasse os 400/mm<sup>3</sup>, pois este fármaco apresenta uma tendência elevada para originar fenómenos de hepatotoxicidade grave. Por sua vez, a *nevirapina* induz o CYP3A4 e por isso vai ser responsável por acelerar o processo de metabolização de

diversos fármacos, tais como os contraceptivos orais, a *varfarina*, a *quinidina*, o *cetoconazol*, entre outros. Como efeitos adversos, é comum o aparecimento de urticária, cefaleia, febre, aumento dos níveis das transaminases séricas e ainda pode ser responsável por causar fenómenos de hepatotoxicidade fatal. De forma a minimizar e a combater o aparecimento de efeitos dermatológicos inesperados, como a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica, é essencial que o doente nos primeiros 14 dias de tratamento administre apenas metade da dosagem e só ao fim deste período comece a efetuar a dosagem completa (Brunton et al., 2019).

#### *Delavirdina*

A *delavirdina* não é uma opção utilizada como primeira linha, uma vez que apresenta uma eficácia viral abaixo do pretendido, acabando por obrigar a várias tomas diárias, o que faz com que não se torne uma opção viável (Brunton et al., 2019).

#### *Efavirenz*

O *Efavirenz* apresenta um elevado tempo de semivida, o que torna possível uma única administração diária, sendo o fármaco de primeira linha desta classe. O *efavirenz* interage ao nível do SNC e, por isso, de forma a minimizar as possíveis interações, é recomendado que seja administrado em jejum. Atua como indutor do CYP450, sendo, portanto, responsável por acelerar a metabolização dos fármacos que têm esta enzima como substrato. Como principais efeitos colaterais é importante realçar que, para além da possibilidade de urticária, ocorrem essencialmente ao nível do SNC, e por isso destaca-se a possibilidade de ocorrência de cefaleias, tonturas, diminuição da concentração, possibilidade de sonhos anómalos e é igualmente importante destacar que este fármaco não deve ser aconselhado a mulheres grávidas (Brunton et al., 2019).

### *Etravirina*

A *etravirina* é um ITRNN utilizado como 2.<sup>a</sup> linha, caso os fármacos desta classe já mencionados desenvolvam resistência, sendo por isso uma opção viável. À semelhança do efavirenz, a *etravirina* apresenta um elevado período de semivida, contudo é aconselhado que seja administrado duas vezes por dia. Trata-se também de um indutor do CYP450 e por isso é esperado que haja uma maior metabolização dos fármacos que sejam substratos desta enzima, obrigando a que na presença da *etravirina* a dosagem administrada dos fármacos que sejam substrato do CYP450 tenha que ser aumentada, de forma a garantir que a eficácia dos mesmos não seja afetada. Tal como os restantes ITRNNs, o principal efeito colateral deste fármaco é a ocorrência de fenómenos de urticária (Brunton et al., 2019)

### *Rilpivirina*

Quanto à *rilpivirina*, trata-se de um antirretroviral indicado para se administrar em mulheres virgens portadoras do HIV e é utilizado em associação com outros antirretrovirais, todavia pode desenvolver resistência devido a erros virológicos e ao desenvolvimento de resistência a este fármaco. A sua posologia consiste num comprimido diário apenas, que deve ser tomado juntamente com alimentos e cujo processo de absorção é influenciado pelo pH, o que faz com que não possa ser administrado constantemente com antiácidos, inibidores da bomba de prótons e ainda com os antagonistas do recetor H2. Este fármaco funciona como substrato do CYP3A4 e, por isso, a concentração de *rilpivirina* disponível vai ser afetada pela presença de outros fármacos que funcionem como inibidores ou indutores desta enzima. No que diz respeito aos efeitos adversos é comum se registar fenómenos de insónia, urticária, cefaleias e ainda de depressão (Brunton et al., 2019)

### *Mecanismo de ação dos PI*

Os inibidores da protease, PI, vão provocar a inibição de forma reversível da aspartil protease do HIV, o que vai impedir o desenvolvimento viral levando à formação

de partículas virais não infecciosas. Isto acontece porque a aspartil protease do HIV, responsável pelos processos de clivagem de enzimas como a integrase, protease e a transcriptase reversa, encontra-se inibida por ação dos inibidores de proteases. Os IPs são substratos do CYP450 e alguns funcionam também como inibidores desta enzima, o que contribui para a ocorrência de diversas interações farmacológicas, entre elas destaca-se a contraindicação da associação destes fármacos com a *sinvastatina* e a *lovastatina*, devido à ocorrência de fenómenos de rhabdomiólise, com o *fentanilo*, por levar ao desenvolvimento de depressão respiratória. O mesmo para com o *midazolam* e a *triazolam*, por poder originar fenómenos de sedação superiores ao pretendido. Além disso, é ainda importante realçar que ao efetuar a administração concomitante dos IPs com alguns fármacos, tais como a *fenitoina* e a *varfarina*, é necessário efetuar monitorização e efetuar uma revisão da dosagem administrada destes fármacos. Por outro lado, os indutores do CYP450, tais como a rifampicina e a *erva de São João*, não podem ser administrados concomitantemente com os IPs, uma vez que vão acelerar o processo de biotransformação dos IPs, contribuindo para uma maior velocidade de eliminação destes fármacos, podendo assim conduzir a falhas na terapêutica, devido ao desenvolvimento de resistência para esta classe antirretroviral. A resistência aos IPs está sobretudo associada à ocorrência contínua de mutações no gene que codifica para a protease, que vai a longo prazo ser responsável pela capacidade das partículas virais não serem destruídas pelos IPs (Brenner & Stevens, 2019).

#### *Fármacos IP*

Os IP aprovados são o *ritonavir*, o *saquinavir*, o *indinavir*, o *nelfinavir*, o *fosamprenavir*, o *lopinavir*, o *atazanavir*, o *tipranavir* e ainda o *darunavir* (Brenner & Stevens, 2019).

#### *Ritonavir*

O *ritonavir* é utilizado apenas em associação com outros IPs, funciona como inibidor do CYP3A4 e a sua administração vai aumentar a biodisponibilidade do outro IP, administrado em simultâneo. Deste modo, permite que se consiga estabelecer

intervalos de terapêutica mais alargados e também diminuir a ocorrência de fenómenos de resistência. O *ritonavir* tem como principais efeitos adversos náuseas, emese, diarreia, cefaleia e parestesia (Brenner & Stevens, 2019).

### *Saquinavir*

O *saquinavir* é um IP que se administra sempre em simultâneo com o *ritonavir* em baixa dose, de modo a ser conseguido um aumento da biodisponibilidade do *saquinavir*. Apresenta um tempo de semivida intermédio, obrigando a duas tomas diárias. Como principais efeitos indesejáveis destacam-se as cefaleias, os distúrbios gastrointestinais, náuseas, diarreia, fadiga, vômitos e ainda a possibilidade do aumento dos valores das aminotransferases hepáticas, essencialmente em pacientes diagnosticados com hepatite viral B ou C (Brenner & Stevens, 2019).

### *Indinavir*

O *indinavir* necessita de estar em contacto com um ambiente gástrico ácido e ausente de alimentos, de forma a garantir que a absorção do fármaco ocorra corretamente e sem qualquer tipo de interferência. Este fármaco apresenta um tempo de semivida extremamente reduzido e, por isso, de forma a evitar diversas administrações diárias, opta-se geralmente por administrar o *ritonavir* em simultâneo, permitindo que apenas sejam precisas duas tomas diárias. Como efeitos colaterais destacam-se as cefaleias, os distúrbios gastrointestinais, a hiperbilirrubinemia e a nefrolitíase que pode ser combatida mediante uma hidratação contínua diária. Ainda no que diz respeito ao *indinavir*, é importante mencionar que a dose deve ser diminuída em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que este fármaco é sujeito a elevados processos de biotransformação (Brenner & Stevens, 2019).

### *Nelfinavir*

O nelfinavir apresenta como principal efeito adverso a diarreia, e ao contrário dos restantes IPs, não é administrado concomitantemente com o ritonavir, uma vez que ao contrário dos outros, o *nelfinavir* é apenas parcialmente metabolizado pelo CYP3A4, que é responsável por metabolizar grande parte dos medicamentos ingeridos facilitando a sua excreção (Brenner & Stevens, 2019).

### *Fosamprenavir*

O *fosamprenavir* é um pro-fármaco administrado em simultâneo com o ritonavir, que vai ser responsável por aumentar a concentração sérica do *amprenavir*, o produto resultado da biotransformação do *fosamprenavir*, admitindo que seja possível alargar o intervalo entre tomas. Contudo, esta associação não é utilizada como primeira linha na profilaxia do HIV, sendo por isso apenas utilizada como uma forma alternativa. Os principais efeitos colaterais incluem a possibilidade de ocorrência de cefaleias, parestesias, náuseas, fadiga, diarreia e emese (Brenner & Stevens, 2019).

### *Lopinavir*

O *lopinavir* é também associado ao ritonavir, o que permite apresentar uma maior biodisponibilidade do que aquela que é registada quando utilizado de forma isolada, porém esta associação é apenas utilizada como alternativa, não sendo por isso considerado uma escolha de primeira linha. Como efeitos indesejáveis surge a possibilidade de distúrbios gastrointestinais e de fenómenos de hipertrigliceridemia. O *lopinavir* é inibidor do CYP450 e por isso é contraindicada a administração em simultâneo da *erva de São João* e de fármacos que funcionem como indutores do CYP450 (Brenner & Stevens, 2019).

### *Atazanavir*

O *atazanavir* pode originar fenómenos de icterícia, hiperbilirrubinémia benigna e ainda o prolongamento do intervalo PR ao nível do coração. Este fármaco é altamente metabolizado pelo CYP3A4 e é o IP de excelência, devendo ser tomado juntamente com alimentos, de modo a obter-se uma absorção e biodisponibilidade superior. Apesar de apresentar um tempo de semivida de apenas sete horas, efetua-se apenas uma toma diária. Este fármaco pode ser utilizado sem ou com associação com o ritonavir. Caso não se opte pela associação não é aconselhável a administração simultânea de inibidores da bomba de prótons (Brenner & Stevens, 2019).

### *Tipranavir*

O *tipranavir* deve ser administrado duas vezes por dia e associado ao ritonavir. Trata-se de uma alternativa quando estamos perante vírus HIV resistente a terapias já administradas, uma vez que consegue inibir a protease HIV dos vírus que desenvolveram fenómenos de resistência face aos restantes IPs. Este fármaco tende a originar situações muito pontuais de hemorragia intracraniana e alguns casos de hepatite grave (Brenner & Stevens, 2019).

### *Darunavir*

O *darunavir*, é altamente modificado pelo CYP3A e é ao mesmo tempo, inibidor do CYP3A4. Este medicamento é utilizado para tratar o HIV em pessoas que desenvolveram resistência aos outros IPs e em indivíduos com idade reduzida e que foram recentemente infetados. O fármaco é associado a uma dose reduzida de *ritonavir* sendo aconselhado o consumo de alimentos em simultâneo, de forma a permitir que haja uma maior absorção do fármaco. Para além dos efeitos adversos comuns aos outros IPs, pode-se ainda registar fenómenos de urticária (Brenner & Stevens, 2019).

### *Mecanismo de ação do IITFS*

Os inibidores da integrase, IITFs, vão impossibilitar a integração do DNA proviral no interior da célula hospedeira, uma vez que os IITFs vão ligar-se à enzima integrase, impossibilitando a entrada do conteúdo viral no interior do núcleo do hospedeiro, tornando assim impossível que ocorra a conclusão do ciclo viral. A administração em simultâneo com os antiácidos está contraindicada, devendo existir um largo intervalo de tempo entre tomas, uma vez que a biodisponibilidade dos IITFs é diminuída devido à presença dos antiácidos. Devido à ocorrência de mutações ao nível da integrase, é comum registar-se fenómenos de desenvolvimento de resistência (Rang et al., 2020).

### *Fármacos IITFs*

Os IITFs utilizados na terapêutica do HIV são o *raltegravir*, o *elvitegravir* e o *doultegravir* (Rang et al., 2020).

### *Raltegravir*

O *raltegravir* é um fármaco bem tolerado de forma geral, no entanto, pode desencadear dor muscular, rabdomiólise e episódios de depressão acompanhados com ideias suicidas, estando por isso contraindicado em pessoas diagnosticadas com depressão. A sua metabolização ocorre por um processo de glicurinação, não envolvendo por isso a atividade das isoenzimas do CYP450 (Rang et al., 2020).

### *Elvitegravir*

O *elvitegravir* é metabolizado numa fase inicial no fígado pelas isoenzimas do CYP3A e é posteriormente sujeito à glicurinação pelo UGT1A1/3, como via alternativa. O *elvitegravir* encontra-se disponível em doses fixas num único comprimido, que para além destes IITFs, contém também outros antirretrovirais como o *tenefovir*, a *entricitabina* e contém também outro fármaco, a *cobicistate*, que vai bloquear as

isoenzimas CYP3A, que vai ser responsável por aumentar o tempo de semivida do *elvitegravir*, permitindo com que se possa efetuar uma única toma diária. Os principais efeitos colaterais, apresentados por este tipo de fármacos, são essencialmente as náuseas, porém é também provável registar-se outras manifestações negativas, tais como o aumento dos valores da creatinina, pelo facto do *cobicistate* presente na fórmula, levar à inibição da secreção tubular da respetiva proteína. É também preciso ter atenção redobrada quando se administra em simultâneo o *raltegravir* e o *elvitegravir*, uma vez que a probabilidade de se desenvolver um fenómeno de resistência cruzada é bastante elevado (Rang et al., 2020).

#### *Dolutegravir*

O *dolutegravir* é principalmente metabolizado por ação das enzimas UGT1A1, contudo também pode ser transformado por ação das enzimas CYP3A4. É administrado em doentes com HIV que não apresentam resistência aos IITFs, sendo essa administração feita apenas uma vez por dia, mas caso o doente também se encontre a tomar outros fármacos que sejam indutores potentes do CYP3A4 ou do UGT1A1, efetuam-se duas administrações diárias. O *dolutegravir* costuma ser indicado para tratar fenómenos de resistência associados aos restantes IITFs provocados por mutações que ocorrem no genoma do HIV (Rang et al., 2020).

#### *Mecanismo de ação dos inibidores de fusão*

Os inibidores de fusão vão impedir que ocorra a fusão entre as células do hospedeiro e o HIV, através da proibição de modificações na constituição da glicoproteína viral gp41 e através do bloqueio do co-recetor CCR5 (Brenner & Stevens, 2019).

### *Fármacos inibidores de fusão*

Os fármacos aprovados são a *enfuvirtida* e o *maraviroque* (Brenner & Stevens, 2019).

#### *Enfuvirtida*

A *enfuvirtida* atua ao nível da glicoproteína 41, impossibilitando a alteração da sua conformação. Este fármaco é utilizado em pessoas que já sejam portadoras do HIV e que, embora medicadas com outros antirretrovirais, continuam a registar taxas elevadas de replicação viral, sendo necessário efetuar a sua reconstituição antes de efetuar a administração, que ocorre por via subcutânea. Como principais efeitos adversos associados à *enfuvirtida* destaque-se a dor, eritema e aparecimento de nódulos, que estão relacionados com o modo de administração efetuado (Rang et al., 2020).

#### *Maraviroque*

O *maraviroque* é biotransformado pelo CYP450, obrigando a que a dosagem seja reduzida na presença de fármacos que sejam inibidores potentes do CYP450 ou na presença de antirretrovirais de classe IPs, e a que a dosagem seja aumentada na presença de indutores potentes de CYP450 e também quando se administra *etravirina* ou *efavirenz* em simultâneo. Este fármaco atua ao nível do co-recetor CCR5, bloqueando a ação do mesmo, contudo, antes de se submeter ao tratamento, o doente tem de ser sujeito a um teste genético, de forma a comprovar que naquele doente o HIV utiliza o co-recetor CCR5 em vez do co-recetor CXCR4, para conseguir ter acesso às células do hospedeiro. Quanto aos efeitos indesejáveis, estamos perante um fármaco bem tolerado na generalidade dos casos (Rang et al., 2020).

A terapêutica farmacológica utilizada na profilaxia do HIV é uma terapêutica combinada, em que há a associação de duas ou mais classes de antirretrovirais. Dentro

destas associações temos 3 opções de tratamentos constituídas pela associação conjunta de 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos juntamente com um inibidor da protease. A segunda opção é 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos com um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleósidos e a terceira opção é 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos com um inibidor da integrase (Brunton, 2019). Contudo, é necessário que um cuidado redobrado com a medicação já prescrita para outras patologias apresentadas pelo doente e que já se encontravam diagnosticadas anteriormente, uma vez que esses medicamentos, quando associados com os antirretrovirais, podem contribuir para o desenvolvimento de efeitos adversos ou podem ainda contribuir para a redução da eficácia dos antirretrovirais, deixando o tratamento comprometido e podendo levar ao desenvolvimento de fenómenos de resistência. Por isso, quando o paciente apresenta insuficiência renal devemos evitar alguns fármacos tais como o *indinavir*, com tendência para provocar nefrolitíase. Caso haja insuficiência hepática, deve-se evitar fármacos como a *nevirapina*, o *triplanavir*, o *saquinavir*, uma vez que apresentam elevada tendência para gerar hepatotoxicidade. Quando o doente apresenta histórico de depressão, devemos evitar a *rilpivirina* e o *raltegravir*, uma vez que apresentam elevada capacidade de desenvolverem distúrbios depressivos e ideias suicidas. Caso o doente tenha sido diagnosticado com pancreatite, devemos evitar o uso de *didanosina*, pois este fármaco apresenta como principal efeito adverso a ocorrência de fenómenos de pancreatite. Caso o portador do HIV apresente anemia ou neutropenia, devemos não recorrer a fármacos como a *zidovudina* e *estuvadina*, já que estes apresentam tendência para provocar o desenvolvimento destas patologias (Brenner & Stevens, 2019; Manzardo et al., 2015; Brunton, 2019). No caso das grávidas, é necessário ter um cuidado redobrado, sendo que o uso de *efavirenz* deve ser evitado, por ser desaconselhável durante o período de gestação. Algo que já foi provado em estudos, em que se submeteram dois tratamentos antirretrovirais em mulheres grávidas portadoras do HIV, sendo que um destes tratamentos é composto pelo *efavirenz* associado à entricitabina e ao *tenefovir*, enquanto o segundo tratamento era exatamente igual, todavia em vez do *efavirenz*, era usado o *dolutegravir*. Estes estudos permitiram concluir que quando havia a presença do *efavirenz*, havia uma maior complicação durante a gravidez, o número de morte neonatal detetado também foi

superior e a eficácia anti-viral apresentada é inferior da alcançada quando se utilizou o tratamento com o *dolutegravir*, deduzindo que o *efavirin*z contribui para o aumento de morte neonatal e causa complicações nas grávidas e por isso o seu uso durante o processo de gestação está contraindicado (Lockman et al., 2021).

## **11. Terapêutica recentemente aprovada e terapêutica em desenvolvimento**

Face ao desenvolvimento de resistências contra os antirretrovirais existentes no mercado, e devido à necessidade de desenvolvimento de um tratamento eficaz, que permita a sobrevivência à infeção pelo HIV, existem diversos medicamentos antirretrovirais que se encontram a ser alvo de ensaio clínico, com o objetivo de se conseguir obter medicamentos seguros, eficazes e com uma ação prolongada, que possa ser aprovado e comercializado no mercado farmacêutico (Clutter et al., 2016).

### *Rilpivirina + Cabotegravir*

A *rilpivirina* é um antirretroviral já aprovado no mercado, ao qual se combinou outro antirretroviral, que se encontra a ser alvo de investigação clínica e que atua através da inibição da integrase, sendo bastante semelhante ao *dolutegravir*, tendo a denominação de *cabotegravir*. Este medicamento novo, composto pelo *cabotegravir + rilpivirina*, é administrado por via intramuscular a cada quatro semanas, tendo já sido submetido aos ensaios de fase 3. Os resultados obtidos evidenciam que este medicamento apresenta tendência para ser suscetível ao desenvolvimento de resistências, contudo esta combinação já se encontra aprovada no Canadá e já foram enviados os pedidos de regulação das formulações para a Europa (Markham, 2020; Owen et al., 2022).

### *Islatravir*

O *islatravir* é um inibidor de transcriptase reversa, análogo de nucleósidos, que apresenta uma potência muito superior aos outros antirretrovirais pertencentes à mesma classe, que estão aprovados no mercado. Este fármaco, que se encontra sujeito a ensaios clínicos, vai atuar através da inibição da enzima transcriptase reversa, fazendo com que o processo de replicação não seja concluído, bloqueando o desenvolvimento

do HIV. Este medicamento será administrado por meio de implantes protegidos por polímeros, pensado para situações de profilaxia pré-exposição do vírus, ou pode ser utilizado numa fase inicial, ou numa fase avançada da doença. Nestas duas últimas situações tem que se administrar juntamente ao *islatravir* os outros antirretrovirais. Este fármaco encontra-se a ser estudado em animais, onde tem demonstrado segurança e eficácia, no entanto, ainda se encontra em fase de estudos, não tendo sido alvo de aprovação, o que faz com que não esteja a ser comercializado no momento (Owen et al., 2022).

#### *Anticorpos monoclonais neutralizantes do HIV*

Os anticorpos monoclonais neutralizantes do HIV são outro fármaco de libertação prolongada, que se encontra a ser alvo de desenvolvimento e ensaios clínicos, tendo como principal alvo os antígenos virais localizados na glicoproteína 120 do envelope extracelular do vírus. Para se conseguir obter este tipo de anticorpos foi necessário isolar células B de pessoas portadoras da infeção, que registavam elevada atividade neutralizante contra o HIV. Os estudos realizados até ao momento mostram que este fármaco apresenta elevada tendência para gerar recaídas e resistência quando administrado isoladamente. Devido a estes problemas registados, está a estudar-se possíveis associações deste fármaco com outros antirretrovirais já aprovados, para se conseguir desenvolver um novo fármaco seguro e eficaz, que não seja tão suscetível a fenómenos de resistência, de modo a se poder administrar em regime de monoterapia (Owen et al., 2022).

#### *Lenacapavir*

O *lenacapavir* também designado por *GS-6207* trata-se de um inibidor do capsídeo do HIV-1. Este fármaco é de administração oral e subcutânea. Por via oral efetua-se a administração de dois comprimidos diários no primeiro e segundo dia de tratamento e a administração de um comprimido no oitavo dia. Por via subcutânea administra-se duas injeções nos primeiros quinze dias do tratamento e posteriormente a cada seis meses. Este fármaco apresenta um mecanismo de ação complexo que atua

em diferentes etapas do processo de replicação viral, o que faz com que seja uma excelente opção de tratamento quando se está perante casos de HIV que apresentam resistência face aos demais antirretrovirais já aprovados e conhecidos. Por outro lado, se existir mutações ao nível do gene que codifica para o capsídeo do HIV, a eficácia do *lenacapavir* vai se encontrar comprometida, uma vez que estas mutações vão permitir que o capsídeo viral seja criado, admitindo que o processo de replicação viral prossiga, conduzindo ao desenvolvimento de resistência para com o fármaco em questão. Por sua vez, diversos estudos *in vitro*, realizados em macrófagos e linfócitos T CD4+ infetados com HIV, mostram que o *lenacapavir* é uma opção de tratamento contra o HIV viável, uma vez que demonstrou seletividade e atividade contra o HIV. Os resultados obtidos em ensaios de fase 1 vieram mostrar que este fármaco é de libertação prolongada, que só após cerca de três meses é que foram alcançados valores de concentração máxima e por isso na fase inicial do tratamento procede-se à administração deste fármaco por via oral. Uma vez que a administração a partir do décimo quinto dia passa a ser por via subcutânea, há possibilidade do doente poder desenvolver reações alérgicas a este fármaco no local da injeção, por isso este encontra-se até então em desenvolvimento. O *lenacapavir* encontra-se igualmente a ser estudado para poder ser também utilizado na profilaxia de pré-exposição ao HIV. O *lenacapavir* encontra-se aprovado pela FDA em associação com os antirretrovirais convencionais para adultos que apresentem resistência aos demais antirretrovirais disponíveis para comercialização (Hitchcock et al., 2024).

### *Fostemsavir*

O *fostemsavir* é um antirretroviral que foi recentemente aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) nos EUA e também pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) na União Europeia e tem sido administrado por via oral em pacientes portadores de HIV, que desenvolveram resistência face aos antirretrovirais aprovados, para serem utilizados na profilaxia do HIV. O *fostemsavir* estabelece ligação com a glicoproteína 120 viral, o que vai impossibilitar que o vírus aceda às células T e a outras células imunes do portador viral, prejudicando o processo replicativo viral e funcionando como um fármaco utilizado na profilaxia do HIV. Por sua vez, é possível ter em

consideração que mutações genéticas que alterem a hidrofobicidade das ligações, que contribuam para a diminuição do sítio de ligação do *fostemsavir*, irão condicionar a ação farmacológica do medicamento e podem levar ao desenvolvimento de resistência. Como apresentou estudos comprovados de segurança e eficácia clínica, este fármaco foi então aprovado e encontra-se a ser atualmente uma opção para portadores de HIV, que desenvolveram resistência face aos demais fármacos já desenvolvidos (Madzime et al., 2021).

### *Ibalizumab*

O *ibalizumab* é um fármaco que já se encontra aprovado pela FDA para ser utilizado em pacientes com HIV que apresentam resistência aos demais fármacos existentes no mercado. Está aprovado para ser administrado por via intravenosa, todavia existem estudos a decorrer para avaliar se pode ser administrado sob outras vias, nomeadamente através da via muscular e subcutânea. O *ibalizumab* foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser desenvolvido e utilizado para o tratamento do HIV-1, sendo que a sua administração é feita em associação com os demais antirretrovirais. Este anticorpo é uma imunoglobulina do tipo G, obtida através da recombinação de anticorpos do camundongo, animal responsável por transmitir vírus ao homem. A sua função é impedir o acesso do HIV às células T CD4+, uma vez que vai provocar alterações na estrutura do complexo g120-recetor CD4, ou seja, vai fazer com que a ligação entre estas estruturas não ocorra, o que acaba por impedir com que a fusão viral ocorra. Isso, por sua vez, vai travar a conclusão do processo de replicação viral. Após estas evidências, o *ibalizumab* foi então alvo de diversos ensaios clínicos, passando nas quatro fases necessárias para a aprovação de um novo medicamento para comercialização, demonstrando que foi comprovada a segurança e a eficácia do medicamento, o que possibilitou que o mesmo fosse aprovado e se encontre atualmente em comercialização (Becerril et al., 2019).

### *BPPT*

O *BPPT* é um novo inibidor, que afeta na atividade da transcriptase reversa. A molécula em questão é constituída por um núcleo de tiadiazol que se encontra ligada a dois pirazóis e que provoca uma ação altamente inibitória sobre o HIV-1, comprometendo grandemente a sua eficácia, sem causar nenhum tipo de toxicidade para o hospedeiro humano. Após vários estudos laboratoriais, conclui-se que esta pequena molécula apresenta uma potência farmacológica equivalente à apresentada por alguns antirretrovirais e que se enquadra na classe dos fármacos *ITRNNs*, por partilhar do mesmo mecanismo de ação. Ensaio clínicos realizados mostraram que o *BPPT* apresenta elevada eficácia quando a transcriptase reversa apresenta mutações do tipo *G190A*. A mutação ocorre no gene que codifica a enzima transcriptase reversa e consiste na substituição de uma guanina por uma adenina na posição 190 do respetivo gene. Esta mutação vai dificultar ou até mesmo impedir a inibição da transcriptase reversa, contribuindo para o desenvolvimento de resistência aos *ITRNNs*. A descoberta desta nova molécula, o *BPPT*, constitui uma inovação farmacologia na profilaxia do HIV, pois a sua estrutura química pode ser estudada e desenvolvida para complementar os antirretrovirais tradicionais ou até mesmo para constituir uma nova alternativa terapêutica, especialmente no caso da mutação *G190A*, que contribui para o desenvolvimento da resistência aos antirretrovirais já descobertos (Shin et al., 2025).

## **12. Papel do farmacêutico no rastreio e prevenção do HIV nas farmácias comunitárias**

Ao longo dos anos tem havido um enorme esforço por parte dos investigadores, visando desenvolver uma possível cura para o HIV. Porém, apesar de se ter descoberto novas terapêuticas profiláticas, que já se encontram aprovadas para comercialização, e do auxílio nas novas tecnologias ainda não foi possível desenvolver um tratamento de cura eficaz para o HIV. O HIV trata-se de um vírus de RNA, o que permite o desenvolvimento de mutações crescentes e perseverantes, que por sua vez dificultam o avanço de um processo de cura. Para reduzir a disseminação e colaborar para uma diminuição da incidência de casos em todo o mundo é imprescindível atuar junto da comunidade, de forma a promover a literacia acerca da temática, salientando os riscos associados ao HIV, as diversas formas de prevenir uma possível infeção, bem como as medidas a serem adotadas, caso haja suspeitas de uma possível contaminação pelo HIV. Para tal é necessário haver um conhecimento aprofundado e correto acerca desta temática por parte de quem vai transmitir essa informação, garantindo que a mesma é compreendida por toda a população alvo. O farmacêutico é o profissional de saúde com quem a população mais contacta e tem mais confiança para se expressar e, por isso, cabe-lhe não só dispensar os medicamentos receitados, mas também alertar a população para os diversos riscos e formas de prevenir uma dada doença. Na infeção por HIV, para além de dispensar o tratamento farmacológico utilizado na profilaxia do HIV, o farmacêutico também é responsável por informar a população para os riscos e formas de prevenção associados a este tipo de infeção (Wang et al., 2024).

Contudo, a implementação de medidas na prevenção e tratamento do HIV ocorre a um ritmo lento, apesar de ser possível nas farmácias aceder a um teste de rastreio ao HIV, sendo que independentemente do resultado obtido é necessário efetuar um teste laboratorial confirmatório, o qual é normalmente realizado em laboratórios ou em ambiente hospitalar (Crawford et al., 2021). Face ao crescente uso da terapêutica antirretroviral nos infetados e da profilaxia de pré-exposição junto da população de risco acrescido, conseguiu-se em 2019 registar uma descida de 8% de

novos casos de HIV relativamente aos números registados em 2015. Entretanto, a existência de possíveis problemas mentais pode contribuir para falhas na adesão da terapêutica antirretroviral, o que vai facilitar um aumento das cargas virais que, conseqüentemente, vão originar um risco de transmissão superior. O consumo excessivo de drogas e álcool, a prática de sexo desprotegida e a partilha de seringas entre indivíduos também constitui uma ameaça, pois podem levar a um aumento direto acrescido de uma possível infeção por HIV. Devido à facilidade em aceder a uma farmácia, os farmacêuticos são os primeiros alvos dos indivíduos portadores das características referidas anteriormente, e por isso assumem uma responsabilidade acrescida no que diz respeito à promoção da adesão e da profilaxia de pré-exposição ao HIV. A intervenção do farmacêutico neste âmbito tem dado bons resultados, uma vez que promove um aumento da adesão à terapêutica e um aumento das taxas de supressão da carga viral do HIV (Kherghehpoush & McKeirnan, 2022).

A intervenção do farmacêutico nas infeções por HIV, bem como na profilaxia de pré-exposição ao mesmo, tem sido bastante eficaz e importante no combate ao aumento de novas infeções por HIV, tal como foi demonstrado em diversos estudos realizados. Entre esses estudos, encontra-se um estudo realizado numa farmácia comunitária em Washington. Para a realização deste estudo, recorreu-se a pessoas que eram clientes habituais da farmácia, mas que não possuíam resistência noturna fixa, sendo que além desta característica tinham que satisfazer outros requisitos, nomeadamente o fornecimento do consentimento informado na ausência de infeção de HIV diagnosticada e na ausência na realização de um teste de triagem ao HIV nos últimos 6 meses. As pessoas interessadas foram informadas pelo farmacêutico sobre o propósito do estudo e após este processo foram submetidas ao estudo propriamente dito, que foi constituído por três etapas principais. Na primeira etapa, efetuou-se a realização de um teste rápido, POCT (Point-of-Care Testing), no qual se efetua uma picada no dedo para recolher uma pequena amostra de sangue para a testagem e que demorou apenas cerca de cinco minutos para fornecer o resultado. A segunda etapa consistiu em perceber o risco de infeção por HIV para cada pessoa submetida ao estudo, para isso realizaram-se diversas questões, que permitiram investigar e compreender a saúde mental, os comportamentos sexuais e o uso excessivo de drogas e álcool, para

assim se conseguir determinar um risco associado a cada indivíduo. A terceira e última etapa consistiu na apresentação e no ensinamento de medidas educativas de saúde, que devem ser tomadas de forma a minimizar o contágio e o aumento de novos casos de infeção por HIV. As medidas educativas de saúde transmitidas durante a terceira etapa do estudo foram apresentadas por via de palestras, onde foi dado a conhecer à população em estudo uma visão global da doença, os fatores de risco, os medicamentos disponíveis para a profilaxia e para a sua prevenção, as diversas rotas de transmissão, bem como o facto do resultado obtido durante o teste POCT estar dependente da data da exposição, sendo que este teste de anticorpos apresenta um resultado preciso de infeção após cerca de 90 dias do contacto com o portador viral. Com base nos resultados obtidos, tanto para o risco como para a infeção por HIV, os indivíduos rastreados como alto risco e que apresentassem um teste POCT reativo foram encaminhados para clínicas de saúde parceiras onde foram submetidos a testes confirmatórios de infeção, à avaliação do risco de pré-exposição e ainda ao tratamento antirretroviral no caso do resultado confirmatório da presença do HIV ter sido positivo. Os resultados obtidos através do teste POCT e do risco associado a cada rastreado permitiram perceber que existiam alguns portadores de HIV desconhecidos e uma quantidade acrescida de pessoas que apresentavam um risco elevado para um possível contágio, sendo que a maioria destas pessoas viviam em condições de pobreza e, frequentemente, não têm acesso aos cuidados de saúde, especialmente em países onde a prestação de cuidados de saúde não é assegurada pelo estado, como acontece no país onde se realizou este estudo. Perante estas situações, as farmácias são procuradas excessivamente por estas pessoas, pois são vistas como a única forma de poderem ter acesso aos cuidados de saúde. Este acesso excessivo à farmácia concede à pessoa em questão estabelecer uma relação de confiança e proximidade com o farmacêutico, o que vai permitir que este profissional de saúde desempenhe um papel crucial. O farmacêutico, a longo prazo, permitira uma diminuição de contágios por HIV, uma vez que consegue sensibilizar o indivíduo de forma a promover um aumento de adesão à terapêutica antirretroviral, caso se aplique, e ainda consegue educar para a saúde, através da transmissão das medidas e cuidados necessários a ter para prevenir eficazmente uma possível infeção, bem como informar acerca da existência dos testes rápidos de rastreio ao HIV, que podem ser realizados pelo farmacêutico na respetiva farmácia, cujo resultado é obtido

após alguns minutos, o que vai contribuir para uma diminuição do número de casos incidentes de HIV registados, limitando assim a propagação do HIV (Kherghehpoush & McKeirnan, 2022).

Para além da realização do teste rápido contra o HIV numa farmácia comunitária, o farmacêutico também tem a tarefa de promover a prevenção contra o HIV junto de toda a comunidade, especialmente quando se trata de pessoas com alto risco de exposição ao HIV. O farmacêutico tem que estar devidamente informado acerca das medidas de prevenção contra o HIV, de forma a esclarecer e a transmitir toda a informação correta e necessária. É importante informar toda a população, nomeadamente os toxicodependentes acerca da partilha de seringas, algo que é desaconselhável e que contribui para o aumento da possibilidade da infeção por HIV, como é importante atuar junto dos jovens para alertá-los para os perigos associados à prática sexual desprotegida, sendo o principal modo de infeção do HIV. É também importante promover a desinfeção e resguardo de feridas profundas, pois as mesmas, apesar de não ser muito comum, podem servir como forma de infeção pelo HIV, caso haja contacto com fluidos corporais de um indivíduo infetado (Scarnati et al., 2023).

É imprescindível que os farmacêuticos participem de palestras e sessões de educação, conduzidas por profissionais de saúde mais capacitados. Essas sessões devem ser realizadas regularmente para elevar o nível de conhecimento dos farmacêuticos, permitindo que eles adquiram mais conhecimento e possam atuar de maneira segura e eficiente na prevenção de questões de saúde pública, como as infeções pelo HIV. Com base na informação transmitida através deste tipo de secções educativas, o farmacêutico fica capacitado para educar toda a população para os riscos, formas de prevenção e para poder efetuar a realização de testes rápidos de HIV, cooperando para a minimização de infeções pelo HIV (Farhat et al., 2019).

### **13. Conclusão**

O HIV continua a ser considerado pela OMS como uma epidemia a nível mundial, com um grande impacto na qualidade de vida das pessoas infetadas. Este fenómeno deve-se ao facto do HIV apresentar uma elevada variabilidade genética e de permanecer sobre a forma de latência nalgumas células. Estes mecanismos impedem que a terapêutica antirretroviral seja totalmente eficaz, funcionando apenas como profilaxia, sendo o principal objetivo manter a qualidade de vida, impedindo a evolução viral progressiva. Apesar de já se encontrarem novos fármacos em estudo e aprovados para a profilaxia do HIV, ainda não se conseguiu descobrir um tratamento eficaz que permitisse a cura definitiva do HIV.

Atualmente, as grandes indústrias farmacêuticas estão envolvidas em diversos ensaios clínicos nos quais estão a ser testadas vacinas de mRNA, que podem vir a constituir uma possível cura contra o HIV no futuro (Ahmed et al., 2025). O crescente avanço tecnológico, especialmente através do auxílio da inteligência artificial (IA), tem um impacto positivo na descoberta de novos fármacos para o tratamento do HIV. A IA permite ter acessos a inúmeros algoritmos, que facilitam o estudo do mecanismo de atuação de uma enorme quantidade de moléculas quando em contacto com o HIV. Estes algoritmos permitem acelerar o design de novos antirretrovirais e de possíveis curas. O recurso aos mecanismos de IA permitem prever as possíveis mutações do HIV, o que permite desenvolver vacinas que antecipem as variações futuras do HIV. A IA também pode ser utilizada para estudar casos particulares, auxiliando no ajuste de tratamentos individualizados.

Com o objetivo de diminuir o número de novas infeções, cabe aos profissionais de saúde, especialmente aos farmacêuticos devido à sua maior proximidade com a população, alertar para os riscos associados à infeção por HIV. É necessário atuar junto de toda a comunidade, em particular junto dos mais desfavorecidos e dos jovens, de forma a salientar a importância da prática sexual com proteção e da não partilha de seringas. A promoção da literacia para a saúde em escolas é algo no qual se deve apostar, de forma alertar os riscos e cuidados necessários a ter, com o objetivo de evitar ao máximo o aumento de novos casos registados de HIV.

## **14. Referências Bibliográficas**

Agutu CA, Oduor TH, Hassan AS, Mugo PM, Chege W, de Wit TFR, et al. Predictors of testing history and new HIV diagnosis among adult outpatients seeking care for symptoms of acute HIV infection in coastal Kenya: a cross-sectional analysis of intervention participants in a stepped-wedge HIV testing trial. *BMC Public Health*. 2022. 22(1). doi: 10.1186/s12889-022-12711-1

Ahmed MZ, Rao T, Mutahir Z, Ahmed S, Ullah N, Ojha SC. Immunoinformatic-driven design and evaluation of multi-epitope mRNA vaccine targeting HIV-1 gp120. *Front Immunol*. 2025. 13;16:1480025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1480025

Arroyave Johanna C, Pujol Flor H, Navas María C, Cortés-Mancera Fabián M. Interacción entre el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus GB tipo-C durante el estado de co-infección. *Revista chilena infectol*. 2013. 31-41. doi:10.4067/S0716-10182013000100005

Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018. 14(3):435–44. doi: 10.2215/CJN.02240218

Becerril C, Quintana M, García-Armas M, Sánchez-Conde M, Peña JM, De la Fuente J, et al. Resistance patterns and cross-resistance to doravirine in HIV-1–infected patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2019. 63(4):e00110-19. doi: 10.1128/aac.00110-19

Berkowitz R, Beckerman KP, Schall TJ, McCune JM. CXCR4 and CCR5 expression delineates targets for HIV-1 disruption of T cell differentiation. *The Journal of Immunology Oxford Academic*. 1998. 161(7):3702–10. doi: 10.4049/jimmunol.161.7.3702

Bester SM, Wei G, Zhao H, Adu-Ampratwum D, Iqbal Z, Courouble VV et al. Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science*. 2020. 370(6514):360-364. doi:10.1126/science.abb4808

Bouza E, Arribas JR, Alejos B, Bernardino JI, Coiras M, Coll P, et al. Past and future of HIV infection. A document based on expert opinion. *Revista espanola de quimioterapia*. 2022. doi: 10.37201/req/083.2021

Brenner GM, Stevens CW. *Farmacologia ilustrada*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. ISBN: 9788582713228

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2019. ISBN: 9788580556148

Bruxelle J-F, Trattnig N, Mureithi MW, Landais E, Pantophlet R. HIV-1 Entry and Prospects for Protecting against Infection. *Microorganisms*. 2021. 9(2):228. doi: 10.3390/microorganisms9020228

Caetano JAM. Aspectos imunológicos pertinentes da infeção por HIV. *ACTA MDICA PORTUGUESA*. 1991. [citado 2025 jan 22]. 4 Suppl 1(I):52-8. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/4477/3504>

Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: The multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2015. 13(8):471–83. doi: 10.1038/nrmicro3503

Cary DC, Fujinaga K, Peterlin BM. Molecular mechanisms of HIV latency. *Journal of Clinical Investigation*. 2016. 126(2):448-54. doi: 10.1172/JCI80565

Cheng A, Ganser-Pornillos BK, Yeager M. Structure of full-length HIV-1 CA: a model for the mature capsid lattice. *Cell*. 2007. 131(1):70–9. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.018

Cheng H, Yuan R, Chen LS, Zhang X, Wang B. Prevalence of different HIV-1 subtypes in sexual transmission in China: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2016. 144(10):2144–53. doi: 10.1017/S0950268816000212

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1986 May 7;316(22):1180-1185. doi:10.1056/NEJM198705073161903

Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016. 46:292–307. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.031

Crawford ND, Myers S, Young H, Klepser D, Tung E. The Role of Pharmacies in the HIV Prevention and Care Continuums: A Systematic Review. *AIDS Behavior*. 2021. 25(6):1819–1828. doi: 10.1007/s10461-020-03111-W

Crespo R, Rao S, Mahmoudi T. HibeRNAtion: HIV-1 RNA Metabolism and Viral Latency. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. 12. doi: 10.3389/fcimb.2022.855092

Dirac AM, Huthoff H, Kjemis J, Berkhout B. The dimer initiation site hairpin mediates dimerization of the human immunodeficiency virus, type 2 RNA genome. *Journal of Biological Chemistry*. 2001. 276(34):32345-52. doi: 10.1074/jbc.M103462200

Duchon A, Hu W-S. HIV-1 RNA genome packaging: it's G-rated. *mBio Journal*. 2024. 15(4):e0086123. doi: 10.1128/mbio.00861-23

Myers JE, Farhat D, Guzman A, Arya V. Pharmacists in HIV Prevention: An Untapped Potential. *American Journal of Public Health*. 2019. 109(6):859-861. doi: 10.2105/AJPH.2019.305057

Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014. 346(6205):56–61. doi: 10.1126/science.1256739

González SM, Aguilar-Jiménez W, Su R-C, Rugeles MT. Mucosa: Key Interactions Determining Sexual Transmission of the HIV Infection. *Frontiers in Immunology*. 2019. 10:144. doi:10.3389/fimmu.2019.00144

Grivel JC, Shattock RJ, Margolis LB. Selective transmission of R5 HIV-1 variants: where is the gatekeeper? *Journal of Translational Medicine*. 2011. 9 Suppl 1(Suppl 1):S6. doi: 10.1186/1479-5876-9-S1-S6

Hitchcock AM, Kufel WD, Keri AMD, Eric FS. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 63, 1,2024, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107009

Jia X, Zhao Q, Xiong Y. HIV suppression by host restriction factors and viral immune evasion. *Current Opinion in Structural Biology*. 2015. 31:106–14. doi: 10.1016/j.sbi.2015.04.004

Johnson AM. Pandemic HIV and its legacy for medicine and global health. *Clinical Medicine*. 2023. clinmed.ed.23.2.harv. doi: 10.7861/clinmed.ed.23.2.harv

Katzung BG. *Resumo de farmacologia básica e clínica*. 14ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2019. ISBN: 9781259641152

Kawamura T, Gulden FO, Sugaya M, McNamara DT, Borris DL, Lederman MM et al. R5 HIV productively infects Langerhans cells, and infection levels are regulated by compound CCR5 polymorphisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. 100(14):8401–8406. doi: 10.1073/pnas.1432450100

Kherghehpoush N, McKiernan P. Immunopathogenesis of HIV and immune reconstitution. *Front Cell Infection Microbiology*. 2022. 12:10017415. doi:10.1016/j.rcsop.2022.100215

Kimata JT, Rice AP, Wang J. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir. *Current opinion in immunology*. 2016. 42:65–70. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.015

Lee B, Sharron M, Montaner LJ, Weissman D, Doms RW. Quantification of CD4, CCR5, and CXCR4 levels on lymphocyte subsets, dendritic cells, and differentially conditioned monocyte-derived macrophages. *Blood*. 1999. 93(4):1145–52. doi: 10.1182/blood.V93.4.1145

Letchumanan P, Theva Das K. The role of genetic diversity, epigenetic regulation, and sex-based differences in HIV cure research: a comprehensive review. *Epigenetics Chromatin*. 2025. 18:5. doi: 10.1186/s13072-024-00564-4

Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017. 17(11):e334–43. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30303-1

Liu B, Zhang W, Xia B, Jing S, Du Y, Zou F, et al. Broadly neutralizing antibody–derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1. *The Journal of Clinical Investigation* 2021. 131(19). doi: 10.1172/JCI150211

Lockman S, et al. Long-term outcomes of early ART initiation in HIV-positive individuals. *The New England Journal of Medicine*. 2021. 384(13):1233–44. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7

Macicame I, Bhatt N, Viegas E, Yates A, Nwoga C, Chisumba RM et al. HIV incidence and its associated factors among young adults with multiple sexual partners in Maputo, Mozambique: a vaccine preparedness study. *BMC Public Health*. 2024. 24(1):2692. doi: 10.1186/s12889-024-20032-8

Mailler E, Bernacchi S, Marquet R, Paillart JC, Vivet-Boudou V, Smyth R. The Life-Cycle of the HIV-1 Gag–RNA Complex. *Viruses*. 2016. doi: 10.3390/v8090248

Mallolas J, de la Mora L, Ambrosioni J, *Epidemiología, tratamiento y pronóstico de la infección VIH en 2024: revisión práctica, Medicina Clínica*. 2024. 162, 11, 2024. 535-541. doi: 10.1016/j.medcli.2023.12.007

Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2015. e15-e30. doi:10.1016/j.eimc.2014.02.020

Markham A. Cabotegravir plus rilpivirine: A review in HIV-1 infection. *Drugs*. 2020. 80(18):1905–1913. doi: 10.1007/s40265-020-01326-8

Martín-Moreno A, Muñoz-Fernández MA. Dendritic Cells, the Double Agent in the War Against HIV-1. *Frontiers in Immunology*. 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02485

Matsuzawa T, Ogawa Y, Moriishi K, Shimada S, Kawamura T. Immunological function of Langerhans cells in HIV infection. *Journal of Dermatological Science*. 2017. 87(2):159-167. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.03.015

Mayer KH, Beyrer C. HIV Epidemiology Update and Transmission Factors: Risks and Risk Contexts--16th International AIDS Conference Epidemiology Plenary. *Clinical Infectious Diseases*. 2007. 44(7):981–7. doi: 10.1086/512371

Meissner ME, Talledge N, Mansky LM. Molecular Biology and Diversification of Human Retroviruses. *Frontiers in virology*. 2022. doi: 10.3389/fviro.2022.872599

Mild M, Gray RR, Kvist A, Lemey P, Goodenow MM, Faria NR, et al. High inpatient HIV-1 evolutionary rate is associated with CCR5-to-CXCR4 coreceptor switch. *Infection, Genetics and Evolution Journal*. 2013. 19:337–342. doi: 10.1016/j.meegid.2013.05.004

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

Parekh BS, Ou C, Fonjungo PN, Kalou MB, Rottinghaus E, Puren AA, Alexander H et al. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. 32:10.1128/cmr.00064-18. doi: 10.1128/cmr.00064-18

Paul A, AlBurtamani N, Fassati A. The Role of Capsid in the Early Steps of HIV-1 Infection: New Insights into the Core of the Matter. *Viruses*. 2021. 13(6):1161. doi:10.3390/v13061161

Ping An, Cheryl A. W. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery, *Trends in Genetics*. 2010. 119-131. doi:10.1016/j.tig.2010.01.002

Pires C, Silva IC. Initial review on medicinal preparations of undetermined constitution containing natural materials for the treatment of HIV or AIDS. *Journal of Herbal Medicine*. 2021. 29:100477. doi: 10.1016/j.hermed.2021.100477

Ramírez MA, López G, Silva T. HIV resistance patterns in Sub-Saharan Africa: a 2024 update. *BMC Infectious Diseases*. 2024. 24:9456. doi:10.1186/s12879-024-09456-0

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2020. ISBN: 9788595151192

Rey-Cuillé MA, Aubertin AM, Villinger F, Habib RE, Münch J, Müller-Trutwin MC et al. Simian immunodeficiency virus replicates to high levels in sooty mangabeys without inducing disease. *Journal of Virology*. 1998. 72(5):3872–86. doi: 10.1128/JVI.72.5.3872-3886.1998

Rose R, Nolan DJ, Maidji E, Stoddart CA, Singer EJ, Lamers SL, et al. Eradication of HIV from Tissue Reservoirs: Challenges for the Cure. *AIDS research and human retroviruses*. 2018. 34(1):3–8. doi: 10.1089/aid.2017.0072

Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*. 2021. 11(2):100. doi:10.3390/life11020100

Ruiz F.X., Arnold E. Evolving understanding of HIV-1 reverse transcriptase structure, function, inhibition, and resistance. *Current Opinion in Structural Biology Journal*. 2020. 61:113-123. doi: 10.1016/j.sbi.2019.11.011

Sanchez DJ, Miranda DA Jr, Marsden MD, Dizon TMA, Bontemps JR, Davila SJ et al. Disruption of Type I Interferon Induction by HIV Infection of T Cells. *PLoS One*. 2015. 16;10(9):e0137951. doi: 10.1371/journal.pone.0137951

Santoro MM, Perno CF. HIV-1 genetic variability and clinical implications. *ISRN Microbiology*. 2013. 2013:481314. doi: 10.1155/2013/481314

Scagnolari C, Antonelli G. Type I interferon and HIV: Subtle balance between antiviral activity, immunopathogenesis and the microbiome. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2018. 40:19-31. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.03.003

Scarnati K, Esser K, Sahloff EG, Duggan J. The Role of Community Pharmacies in Providing Access to HIV Post-exposure Prophylaxis (PEP). *Journal of Community Health*. 2024. 49:222–228. doi: 10.1007/s10900-023-01281-x

Schemelev AN, Davydenko VS, Ostankova YV, Reingardt DE, Serikova EN, Zueva EB et al. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024. *Viruses*. 2024. 16(11):1682. doi:10.3390/v16111682

Scoca V, Di Nunzio F. The HIV-1 Capsid: From Structural Component to Key Factor for Host Nuclear Invasion. *Viruses*. 2021. 13(2):273. doi: 10.3390/v13020273

Shariati S, Heidary M, Nourigheimasi S, Khorami M, Moradi M, Motahar M et al. Mechanism of action, resistance, interaction, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of fostemsavir. *BMC Infection Diseases*. 2024. 24(1):250. doi: 10.1186/s12879-024-09122-5

Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Simian Immunodeficiency Virus Infection of Chimpanzees. *Virology Journal*. 2005. 79(7):3891–3902. doi: 10.1128/JVI.79.7.3891-3902.2005

Shin Y, Yu KL, Kim DE, Kim JA, Kang JE, Singh P, et al. Identification of a novel small molecule inhibitor of the HIV 1 reverse transcriptase activity with a non nucleoside mode of action. *Virology Journal*. 2025. 22:65. doi:10.1186/s12985 025 02680-3

Singh BB, Ward MP, Kostoulas P, Dhand NK. Zoonosis-Why we should reconsider "What's in a name?". *Front Public Health*. 2023. 11:1133330. doi: 10.3389/fpubh.2023.1133330

Swinkels HM, Justiz AA, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS. StatPearls Publishing. 2024. [citado 2025 mar 13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/#article-22914.s6>

Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *The New England Journal of Medicine*. 2008. 358(15):1590–1602. doi: 10.1056/NEJMra0706737

Tompa DR, Immanuel A, Srikanth S, Kadhivel S. Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. 172:524–41. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076

Tough DF, Le Bon A. Linking innate and adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology Journal*. 2002. 14(3):336–42. doi:10.1016/S0952-7915(02)00354-0

Van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins*. 2022. 14(2):138. doi: 10.3390/toxins14020138

Van Zyl G, Bale MJ, Kearney MF. HIV evolution and diversity in ART-treated patients. *Retrovirology*. 2018. 15(1). doi: 10.1186/s12977-018-0395-4

Venters BJ, Pugh BF. Genomic organization of human transcription initiation complexes. *Nature*. 2013. 502(7469):53-8. doi: 10.1038/nature12535

ViralZone. HIV virion structure. Swiss Institute of Bioinformatics. 2025. [citado 2025 ago 1]. [https://viralzone.expasy.org/resources/HIV\\_virion.png](https://viralzone.expasy.org/resources/HIV_virion.png)

Wang H, Guinn D, Ramisetty XR, Giordano TP, Poon IO. A Review of Studies on HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Community Pharmacies in States with Restrictive Pharmacist Prescription Authority in the United States Pharmacy. 2024. 12(5):144. doi:10.3390/pharmacy12050144

Weiss RA. On viruses, discovery, and recognition. *Cell*. 2008. 135(6):983-6. doi: 10.1016/j.cell.2008.11.022

World Health Organization. HIV epidemiology fact sheet. Geneva: WHO. 2025. [citado 2025 jul 20]. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/hiv-epi-fact-sheet-march-2025.pdf>

World Health Organization. Update on HIV treatment and drug resistance. Geneva: WHO. 2021. [citado 2024 nov 13]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>