MATEUS RODRIGUES WESTIN

Avaliação da efetividade do uso de darunavir e/ou raltegravir e/ou enfuvirtida na supressão viral, resposta imunológica e fatores associados à falha terapêutica em pacientes com infecção pelo HIV-1 com ampla resistência aos antirretrovirais; estudo brasileiro multicêntrico, retrospectivo de 2005 a 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2013

MATEUS RODRIGUES WESTIN

Avaliação da efetividade do uso de darunavir e/ou raltegravir e/ou enfuvirtida na supressão viral, resposta imunológica e fatores associados à falha terapêutica em pacientes com infecção pelo HIV-1 com ampla resistência aos antirretrovirais; estudo brasileiro multicêntrico, retrospectivo de 2005 a 2011.

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Unaí Tupinambás
Co-orientador: Prof. Dr. Dirceu B. Greco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR:
Professor Clélio Campolina Diniz
VICE-REITORA:
Professora Rocksane de Carvalho Norton
PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:
Professor Ricardo Santiago Gomez
PRÓ-REITOR DE PESQUISA:
Professor Renato de Lima Santos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:
Professor Francisco José Penna
VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:
Professor Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:
Professor Manoel Otávio da Costa Rocha
SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:
Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari
CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA:
Professor Ricardo de Menezes Macedo
COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL:
Professor Vandack Alencar Nobre Júnior

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL:
Professor Manoel Otávio da Costa Rocha (subcoordenador)
Professor Vandack Alencar Nobre Júnior
Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Professora Denise Utsch Gonçalves
Professora Mariângela Carneiro
Paula Souza Lage Carvalho (discente titular)

Agradecimentos

Aos meus orientadores, professores Unaí Tupinambás e Dirceu Greco, pelas oportunidades, dedicada orientação mas, sobretudo, pela confiança e amizade.

Ao Fernando Biscione e à Karina Mota pela intensa dedicação e qualidade agregadas em todas as fases do trabalho.

À cada um dos pesquisadores dos diversos centros participantes pela dedicação que viabilizou este estudo em âmbito nacional.

Ao Departamento Nacional de DST-aids e Hepatites Virais pelo suporte logístico e financeiro ao estudo.

À toda equipe do serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFMG pela cordial convivência e costumeiro apoio.

Aos amigos e amigas das coordenações de DST-aids e Hepatites Virais e de Saúde Mental da SMSA/PBH pelos aprendizados e experiências compartilhadas.

À minha mãe, sempre um exemplo de luta e dedicação às causas nobres e aos que mais precisam.

À minha irmã Ana Liza e meu "avô bigode" pelo afeto e por compreenderem minhas ausências.

À Clara pelo paciente auxílio e carinho nas horas difíceis.

ABSTRACT

Introduction: many studies have shown the efficacy and effectiveness of new antiretroviral drugs that made possible the use of new salvage therapies able to maintain HIV plasmatic levels below 50 copies/ml. However, the effectiveness of these therapies was not yet evaluated in Brazil. **Objectives:** to evaluate, among multi-drug-experienced patients, the virologic and immunologic effectiveness and the main factors related to therapeutic failure within 48 weeks of the use of a regimen with darunavir (DRV) and/or raltegravir (RAL) and/or enfuvirtide (ENF). Furthermore, we sought to analyze the clinical and laboratorial evolution among patients with viral load below 400 copies/ml who switched from ENF to RAL. **Methods:** a retrospective cohort was carried out with adult patients from 14 reference centers in seven brazilian states. Enrolled patients started salvage regimens between 2005 and 2010 and were on virologic failure. Primary endpoints analyzed at week 48 (± four weeks) were the proportion of patients with viral load <50 copies/ml and the LTCD4 cells variation from baseline. Results were obtained on an intention-to-treat analyzes applied to observational studies. Missing data at week 48 were handled by a sensitivity analysis between two different strategies. Multiple logistic regression analyzes for the therapeutic failure factors was performed. **Results**: 595 patients were included (73.5% male, median age 44 years). The median of infection length was 11 years and 74.3% of the patients were CDC stage C. According to the first strategy for missing data handling, the percentual of virologic success were 72.6% / 79.3% / 65.2% and the median increase of LTCD4+ counts were 121 / 134 / 138 cells/mm^3 for therapeutic regimens including DRV, RAL and ENF, respectively. Using the second strategy, the percentual of virologic success were 73.2% / 79.9% / 63.3% and the median increase of LTCD4+ counts were 108 / 122 / 114 cells/mm^3 for therapeutic regimens including DRV, RAL and ENF, respectively. The multiple logistic regression models for virologic failure at week 48 on DRV group showed that patients with a raltegravir-containing regimen and baseline LTCD4+ >100 cel/ml had less chance of virologic failure: OR=0.42 (CI95% 0.26 – 0.67) and OR=0.42 (CI95%=0.29 – 0.59) respectively. Among patients on RAL group, high viral load (>50,000 or 100,000 copies/ml) was related with therapeutic failure (OR=2.84; CI95%=1.67 – 4.83 and OR=3.14; CI95%=1.82-5.42, both with p<0.001). However, at least according to the second strategy for handling missing data, concomitant use of DRV was protective against therapeutic failure in that population (OR=0.32; CI95%=0.14-0.73; p=0.007). Among the 87 patients on an enfuvirtide-containing therapy in whom the attending physician switched from enfuvirtide to raltegravir, the proportion of patients with HIV-RNA levels < 50 copies/ml were 86.2 / 88.5% and the median increase of CD4 cell counts from baseline was 41 / 64 cells/ml (p < 0.001), according to strategies 1 / 2 respectively. **Conclusion:** Achieving and maintaining viral suppression are plausible objectives for most multi-drug-experienced patients who underwent salvage therapies with DRV and/or RAL and/or ENF, even in brazilian clinical practice. Our data reinforce the strategies used by brazilian Health Ministry for incorporation and release of new antiretroviral drugs, including the recommendation for switching ENF to RAL in patients with controlled viremia.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, genotyping, darunavir, raltegravir and enfuvirtida.

RESUMO

Introdução: Diversos estudos documentaram a eficácia e efetividade dos novos antirretrovirais (ARVs), que orientados pelo teste de genotipagem possibilitaram confeccionar esquemas de resgate que sustentam níveis plasmáticos do HIV abaixo de 50 cópias/ml. Entretanto, a efetividade da terapia de resgate ainda não foi avaliada no Brasil. **Objetivos:** avaliar, em pacientes com ampla experiência aos ARVs, a efetividade virológica e imunológica e fatores associados à falha terapêutica na semana 48 de esquemas de resgate contendo darunavir (DRV) e/ou raltegravir (RAL) e/ou enfuvirtida (ENF), bem como a evolução daqueles que realizaram substituição de ENF por RAL, estando com CV menor que 400 cópias/ml. **Método:** coorte retrospectiva com pacientes de 14 centros de referência do Brasil, distribuídos em sete diferentes estados, que iniciaram tratamento de resgate entre os anos de 2005-2010, após falha virológica documentada. Os desfechos primários avaliados na semana 48 (± 4 semanas) de acompanhamento foram a proporção de pacientes com carga viral (CV) <50 cópias/ml e a variação no número de células LTCD4 em relação ao basal. A análise foi conduzida de acordo com o princípio de intenção de tratar aplicado a estudos observacionais e as informações ausentes na semana 48 foram manejadas a partir da análise de sensibilidade entre duas estratégias distintas de imputação de dados. Realizou-se regressão logística múltipla para a avaliação dos fatores associados à falha terapêutica (*i.e.* CV≥ 50 cópias/ml). **Resultados:** foram analisados 595 pacientes; 73,5% do sexo masculino e com mediana de idade de 44 anos. Tinham longo tempo de infecção pelo HIV (mediana de 11 anos) e doença em fase avançada (74,3% CDC classe C). De acordo com a estratégia 1 de imputação de dados o percentual de sucesso virológico foi de 72,6% / 79,3% / 65,2% e o ganho médio de células LTCD4+ em relação ao basal foi de 121 / 134 / 138 células/mm^3 para esquemas iniciados com DRV, RAL e ENF, respectivamente. De acordo com a estratégia 2 de imputação de dados o percentual de sucesso virológico foi de 73,2% / 79,9% / 63,3% e o ganho médio de células LTCD4+ em relação ao basal foi de 108 / 122 / 114 células/mm^3 para esquemas iniciados com DRV, RAL e ENF, respectivamente. Na análise de regressão logística múltipla, o uso concomitante de RAL (OR=0,42; IC95%= 0,26 – 0,67) e LTCD4 basal > 100 células/mm^3 (OR=0,42; IC95%=0,29 – 0,59) foram fatores protetores em relação à falha terapêutica nos esquemas iniciados com DRV, ambos com p<0,001. Nos esquemas com RAL, carga viral elevada, > 50.000 ou > 100.000 cópias/ml, relacionaram-se fortemente com falha terapêutica (OR=2,84; IC95%=1,67 – 4,83 e 3,14; IC 95%=1,82-5,42 respectivamente, ambos com p<0,001), mas o uso concomitante do DRV mostrou-se protetor de falha apenas na análise pela estratégia 2 de imputação de dados (OR=0,32; IC95%=0,14-0,73; p=0,007). Entre os 87 pacientes que foram submetidos à troca de ENF para RAL com viremia controlada, 86,2/88,5% mantiveram CV<50 cópias/ml na semana 48 e o ganho médio de LTCD4 foi de +41 /+64 células/mm^3(estratégias 1 e 2 respectivamente) com p<0,001 em relação à contagem basal (400 células/mm^3). **Conclusão:** atingir e manter a supressão viral são objetivos plausíveis para a maioria dos pacientes multiexperimentados que iniciam terapia de resgate com DRV e/ou RAL e/ou ENF, mesmo fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos randomizados e no contexto brasileiro, que ainda enfrenta grandes desafios em seu sistema de saúde. Os dados deste estudo fortalecem as estratégias utilizadas no país para incorporação e liberação das novas drogas, incluindo a recomendação de troca de ENF por RAL em pacientes com viremia controlada.

Palavras-chave: HIV, terapia antirretroviral, genotipagem, darunavir, raltegravir e enfuvirtida.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC -	lamivudina
ABC -	abacavir
ACTG -	Aids Clinical Trial Group
Aids -	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARV –	antirretroviral
ATV –	atazanavir
AZT -	zidovudina (também desiganada por ZDV)
BENCHMRK -	Blocking Integrase in Treatment Experienced Patients with a Novel Compound against HIV, Merck
CDC -	Centers for Disease Control and Prevention
CTA -	Centro de Testagem e Aconselhamento
CTR -	Centro de Treinamento e Referência
CV -	carga viral
d4T -	estavudina
ddI -	didanosina
DHHS -	Department of Health and Human Services
DIP -	doenças infecciosas e parasitárias
DNA -	ácido desoxirribonucleico
DRV -	darunavir
Duet -	TMC125 to Demonstrate Undetectable viral load in patients Experienced with ARV Therapy
Eacs -	European Aids Clinical Society
e.g. -	exempli gratia (expressão latina para “por exemplo”)
et al. -	et alia (expressão latina para "e outros/as")
EBO -	esquema de base otimizado
ECR -	ensaio clínico randomizado
EFV -	efavirenz
ENF -	enfuvirtida (também designada por T20)
ETR -	etravirina
FC -	fold change - variação na concentração
Fhemig -	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FM -	Faculdade de Medicina
FTC –	emtricitabina
FPV	fos-amprenavir
Funed -	Fundação Ezequiel Dias
HEM -	Hospital Eduardo de Menezes
HIV-1 -	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
I -	sensibilidade intermediária ou reduzida ao ARV, definida pela interpretação do resultado do teste de genotipagem
IAS -	International Aids Society
IC -	inhibitory concentration - concentração inibitória
i.e. -	id est (expressão latina para “ou seja”, “em outras palavras”, “como segue”)
IP -	inibidor da protease
ITRN -	inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo

ITRNt -	inibidor da transcriptase reversa nucleotídeo
ITRNN -	inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo
LTCD4+ -	linfócitos TCD4+
MG -	Minas Gerais
MRV -	maraviroque
MS -	Ministério da Saúde
NT -	nota técnica
NAMs	mutações associada aos nucleosídeos
NVP -	nevirapina
PBH -	Prefeitura de Belo Horizonte
Power -	Performance Of TMC114/r When evaluated in treatment-Experienced patients with PI Resistance
PR -	Protease
PVHA -	pessoas vivendo com HIV-aids
/r -	associação de ritonavir como reforço de um inibidor da protease
RAL -	raltegravir
R -	resistência ao ARV, definida pela interpretação do resultado do teste de genotipagem
RAMs -	mutações associadas à resistência
RNA -	ácido ribonucleico
RTV -	ritonavir
S -	sensibilidade ao ARV, definida pela interpretação do resultado do teste de genotipagem
SAE -	Serviço de Atenção Especializada
Siclom -	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Siscel -	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
Sisgeno -	Sistema de Informações em Genotipagem
SQV -	saquinavir
SUS -	Sistema Único de Saúde
SVS –	Serviço de Vigilância em Saúde
T20 -	Enfuvirtida (também designada por ENF)
TAMs -	mutações associada aos timidínicos
TARVc -	terapia antirretroviral combinada
TDF -	tenofovir
Toro -	T-20 versus Optimized Regimen Only
TPV -	tipranavir
TR -	transcriptase reversa
UAT -	Unidade de Assistência e Tratamento
UDM -	Unidade Dispensadora de Medicamentos
UFMG -	Universidade Federal de Minas Gerais
Unaids -	The Joint United Nations Programme on HIV/Aids
Unesco -	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
VCV	vicriviroque
ZDV -	zidovudina (também designada por AZT)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do HIV-1 maduro, infectante (vírion). Extraído de Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practices of Infectious Diseases 6th edition.. 18

Figura 2. Estrutura genética do HIV-1. Extraído de Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practices of Infectious Diseases 6th edition. 19

Figura 3. Ciclo de vida do HIV-1. Extraído de Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Pratices of Infectious Diseases 6th edition. 20

Figura 4. Mecanismo de entrada do HIV-1. Extraído de ESTE, 2007..... 20

Figura 5. Número de novos casos de HIV e mortes relacionadas à aids no mundo entre 1990 e 2010. Extraído do UNAIDS World Day Report de 2011. 21

Figura 6. Taxa de incidência de aids (por 100.000 hab.), segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 1998 a 2010. Extraído do Boletim Epidemiológico de AIDS -MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, publicado em 2011..... 23

Figura 7 – Períodos propostos para aferição de carga viral e LTCD4 (± 4 sem) a partir do início do uso da nova droga (T_0) e avaliação de sucesso ou falha terapêutica com dado disponível na semana 48. Nota: sucesso: CV<50 cópias/ml; falha: CV≥ 50 cópias/ml..... 52

Figura 8 –Manejo de dado de carga viral ausente na semana 48 (±4 sem) por óbito, suspensão da nova droga (i.e DRV, ENF, RAL), acréscimo ou alteração do esquema que levassem a maior potência antiviral. Nota: T0: momento de início da nova droga. 53

Figura 9 – Definição 1 de imputação de dados ausentes: na ausência do dado de carga viral na semana 48 (± 4 sem) por opção do médico/serviço ou não comparecimento do paciente, preferencialmente a observação após 48 semanas

levada a termo. Na ausência do dado de carga viral após 48 semanas, foi levada a termo a última observação antes da semana 48. Nota: T0: momento do início da nova droga; sucesso: carga viral <50 cópias/ml; falha: carga viral ≥ 50 cópias/ml.55

Figura 10 - Definição 2 de imputação de dados ausentes: na ausência do dado de carga viral na semana 48 (± 4 sem) por opção do médico/serviço ou não comparecimento do paciente, apenas a última observação antes da semana 48 foi levada a termo. Nota: T0: momento de início da nova droga; sucesso: carga viral <50 cópias/ml; falha: carga viral ≥ 50 cópias/ml..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados epidemiológicos comparativos entre os estados brasileiros participantes do estudo de efetividade dos novos antirretrovirais..... 24

Tabela 2 - Critérios para definição de paciente multiexperimentado e indicação de cada nova droga 49

Tabela 3- Características demográficas, clínicas e imunovirológicas dos 314 pacientes que iniciaram TARV de resgate que contém raltegravir..... 91

Tabela 4 - Histórico de antirretrovirais dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir 92

Tabela 5 - Características genotípicas basais dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir..... 93

Tabela 6- Características do esquema ARV de resgate que contém raltegravir, entre os 314 pacientes..... 94

Tabela 7 - Comparação das características basais (variáveis categóricas) dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir, segundo ocorrência de falha terapêutica 95

Tabela 8 - Comparação das características basais (variáveis numéricas) dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir, segundo ocorrência de falha terapêutica 96

Tabela 9 - Efetividade terapêutica no tempo nos 314 pacientes que iniciaram esquema com raltegravir[a] 97

Tabela 10 - Evolução da contagem de LTCD4 nos 314 pacientes que iniciaram esquema com raltegravir..... 98

Tabela 11 - Modelos de regressão logística para falha terapêutica na semana 48 após iniciado esquema que contém raltegravir pelas estratégias 1 e 2 de imputação de dados ausentes 99

Tabela 12- Características demográficas, clínicas e imunovirológicas dos 267 pacientes que iniciaram tratamento com enfuvirtida 100

Tabela 13- Histórico de antirretrovirais dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida 101

Tabela 14 - Características genotípicas basais dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida 102

Tabela 15 – Características gerais dos esquemas que contêm enfuvirtida, entre os 267 pacientes 103

Tabela 16 - Comparação das características basais (variáveis categóricas) dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida, segundo ocorrência de falha terapêutica 104

Tabela 17 - Comparação das características basais (variáveis numéricas) dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida, segundo ocorrência de falha terapêutica 105

Tabela 18 - Modelos de regressão logística para falha terapêutica na semana 48 após iniciados esquemas que contêm enfuvirtida pelas estratégias 1 e 2 de imputação de dados 106

Tabela 19 - Efetividade terapêutica no tempo nos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida[a] 108

Tabela 20 - Evolução da contagem de LTCD4 nos 267 pacientes que iniciaram esquema com enfuvirtida 108

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
2. REVISÃO DA LITERATURA 17
2.1. CLASSIFICAÇÃO, ESTRUTURA E REPLICAÇÃO DO HIV-1 17
2.2. EPIDEMIOLOGIA DO HIV 21
2.3. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL 25
2.3.1. Objetivos do tratamento antirretroviral 25
2.3.2. Quando Iniciar TARV 26
2.3.3. Quando modificar TARV – Falha Terapêutica 29
2.3.4. Terapia de Resgate e os Novos Antirretrovirais 31
2.3.4.1. Enfuvirtida (ENF) 33
2.3.4.2. Tipranavir (TPV) 34
2.3.4.3. Darunavir (DRV) 35
2.3.4.4. Etravirina (ETR) 36
2.3.4.5. Raltegravir (RAL) 37
2.3.4.6. Maraviroc 39
2.3.5. Terapia de resgate na prática clínica – Coortes com novos ARV 40
3. OBJETIVOS 43
3.1. OBJETIVO GERAL 43
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 43
4. METODOLOGIA 44
4.1. LOCAIS DO ESTUDO 44
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 45
4.2.1. Critérios de Inclusão Gerais 45
4.2.2. Critérios de Inclusão Específicos 45
4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 46
4.4. DEFINIÇÕES 46
4.4.1. Mutações de resistência para ITRN, ITRNN e IP 46
4.4.2. Escore de Sensibilidade Genotípica 46
4.4.3. Falha e Sucesso Terapêuticos 47
4.4.4. Troca ou suspensão de tratamento com nova droga 47
4.4.5. Intenção de Tratamento com nova droga 47
4.4.6. Paciente multiexperimentado aos ARV 48

4.5. COLETA DOS DADOS 50
4.6. DELINEAMENTO DO ESTUDO 51
4.6.1. Manuseio da resposta ausente 52
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA 56
4.7.1. Análise descritiva 56
4.7.2. Análise dos fatores associados à falha terapêutica 56
4.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 57
4.9. FLUXOGRAMA DA COORTE 58
5. RESULTADOS 59
5.1. ARTIGO – 1 59
5.2. ARTIGO – 2 76
5.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES ADICIONAIS 90
5.3.1. Esquemas iniciados com Raltegravir 90
5.3.2. Esquemas iniciados com Enfuvirtida 100
6. LIMITAÇÕES 109
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS 112
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 113
9. ANEXOS 122

1. INTRODUÇÃO

Há 30 anos a aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, sigla do inglês Acquired Immune Deficiency Syndrome) foi identificada e descrita como uma doença. Apenas dois anos mais tarde, o HIV-1 (Vírus da Imunodeficiência Humana, da sigla em inglês Human Immundeficiency Virus) foi identificado e apontado como seu agente causal em uma histórica disputa pela primazia de sua descoberta entre os pesquisadores Robert Gallo, norte-americano, e o francês Luc Montagnier. Em 1985, ano em que se disponibilizou o primeiro teste sorológico para identificação do HIV, o Brasil instituiu o programa federal de controle da aids através da portaria 236/85 e surgia a primeira ONG (organização não governamental) da América Latina na luta contra aids, o GAPA (Grupo de Apoio à Prevenção à Aids). Desde então, a resposta brasileira à epidemia do HIV-aids foi marcada por uma construção coletiva, com ampla participação da sociedade civil, e se tornou referência internacional ao estruturar uma qualificada rede de assistência às pessoas vivendo com HIV-aids (PVHA), disponibilizando os antirretrovirais (ARV) em regime de acesso universal, aliada a diversas estratégias de prevenção. Em 1991, o Ministério da Saúde (MS) iniciou a disponibilização da zidovudina (ZDV ou AZT) e atualmente oferece 21 ARV das cinco classes farmacológicas existentes para compor a terapia antirretroviral (TARV).

Com o advento da terapia antirretroviral combinada (TARVc), também conhecida como coquetel, a aids tornou-se uma doença crônica, passível de controle. Entretanto, a incapacidade de erradicar o HIV, os eventos adversos, o desafio de se promover a adesão do paciente por longo prazo e o aparecimento de variantes do HIV resistentes aos ARV trouxe novos e difíceis desafios. Por ocasião da nota técnica 276/2011 (que reduziu o limite mínimo de carga viral para realização do teste de genotipagem) no Brasil, cerca de 210.000 PVHA estavam em uso de TARVc dos quais 5% possuíam poucas opções terapêuticas pela presença de ampla resistência viral. O surgimento de ARV com diferentes mecanismos de ação e de segunda geração nas classes já existentes possibilitou a estruturação de terapia de resgate eficaz guiada pelos exames de resistência viral (*i.e*. genotipagem

/ fenotipagem). Desde 2001, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais estruturou a rede nacional de genotipagem (RENAGENO) e, progressivamente, incorporou os novos ARV enfuvirtida(ENF), darunavir (DRV), raltegravir (RAL) e etravirina (ETR) na composição da referida terapia de resgate.

O presente estudo, denominado "Projeto Novas Drogas", é uma coorte multicêntrica que envolve 14 centros de referência para tratamento das PVHA em sete estados brasileiros, sob a coordenação da UFMG. Recebeu apoio logístico e financeiro do Ministério da Saúde e pretende avaliar a efetividade dos novos ARV de modo a substanciar e validar as estratégias nacionais adotadas para a incorporação e liberação das novas drogas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. CLASSIFICAÇÃO, ESTRUTURA E REPLICAÇÃO DO HIV-1

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um RNA-vírus envelopado (revestido por envelope lipídico da célula hospedeira) da família *Retroviridae* e gênero *Lentivirus*. Os retrovírus patogênicos humanos são compostos pelos oncovirus HTLV (Vírus Linfocitotrópico Humano) I e II, e os lentivirus (HIV 1 e 2), descobertos entre 1978 e 1984.

A partícula viral madura infectante do HIV, vírion (figura 1), é composta por uma membrana glicolipoprotéica externa rica em colesterol (envelope viral), onde se encontram as proteínas gp120 e sua porção complementar transmembrana gp41, responsáveis pela fusão e penetração na célula hospedeira. Cada vírion possui duas fitas simples de RNA no qual se integram as nucleoproteínas p7, formando em conjunto o nucleocapsídeo helicoidal que mantém importantes relações com a proteína viral R (vpR). O capsídeo viral (core), com formato icosaédrico, é constituído pelas proteínas estruturais p24 e p6 e comporta o referido nucleocapsídeo, além das enzimas virais transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR), que desempenham as etapas fundamentais à replicação viral. A matriz, fundamental à formação do vírus, é constituída pela proteína p17 e estabelece a conexão entre core e envelope viral. (SCHOUB, 1994).

A estrutura genética do HIV-1 está representada na figura 2. Seu genoma possui 9,7 Kb com a estrutura comum aos retrovírus: três genes estruturais, *gag (group antigen), pol (polymerase), env (envelop)*, e mais seis genes assim discriminados*: tat, rev* (regulatórios), e os acessórios: *vif, vpu, vpr* e *nef* que têm suas seqüências intercaladas aos genes principais do HIV. As LTR (do inglês: terminações repetitivas longas) encontram-se em ambas as extremidades do genoma viral com a função de auxiliar sua integração ao DNA celular, (SCHOUB, 1994).

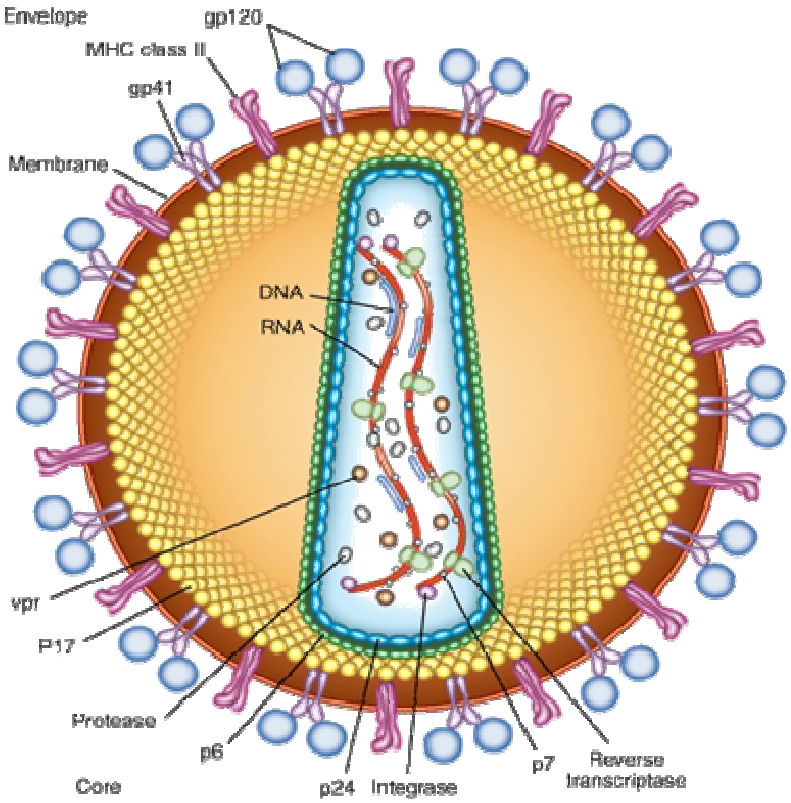


Figura 1. Estrutura do HIV-1 maduro, infectante (vírion). Extraído de Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practices of Infectious Diseases 6th edition.

O gene *gag* codifica as proteínas da matriz e do capsídeo viral, o *env* codifica as do envelope e o *pol* as enzimas responsáveis pela replicação viral. Assim, o gene *env* codifica a gp160 (glicoproteína precursora) que dará origem, após sua clivagem, à gp120 e gp41. O gene *gag* produz a p55 que, ao ser clivada, origina outras quatro proteínas que compõem o cerne viral: a proteína da matriz (p17), a proteína principal do capsídeo (p24), a proteína de ligação com o ácido nucléico (p9) e a proteína rica em prolina (P6) (GREENE *et al.*, 1991). O gene *pol* codifica as três enzimas funcionais necessárias para a replicação do HIV: protease (p10), transcriptase reversa (p66/p51) e a integrase (p31).

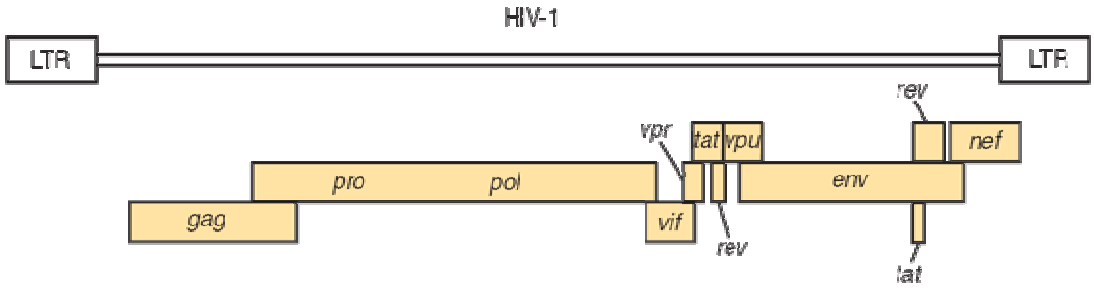


Figura 2. Estrutura genética do HIV-1. Extraído de Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practices of Infectious Diseases 6th edition.

A replicação do HIV-1 envolve a penetração do vírus na célula hospedeira, transcrição reversa do RNA viral em DNA para integração ao genoma celular, transcrição das proteínas virais e posterior maturação das mesmas. A ligação inicial se dá através da molécula de CD4 da célula hospedeira com a gp120 viral que sofre mudanças em sua conformação e se liga a um dos coreceptores (CCR5 ou CXCR4) celulares. Isso permite que ocorram mudanças estruturais na gp41, promovendo a aproximação do vírus à célula do hospedeiro e à fusão do envelope viral com a membrana celular (ESTE; TELENTI, 2007).

Uma vez no meio intracelular a TR, heterodímero composto por duas subunidades protéicas, realiza cópias de DNA usando o molde de RNA através da atividade da DNA polimerase, e degrada o componente RNA das moléculas híbridas de RNA-DNA pela atividade da ribonuclease H (RNAse H). Em seguida a IN promove o transporte e a integração do genoma viral (DNA retrotranscrito) ao DNA do hospedeiro (GOOF *et al*, 1990). Assim, o provirus utiliza-se do equipamento celular para produzir suas proteínas funcionais e estruturais através do RNAm. Já fora do núcleo celular ocorre a transcrição das referidas proteínas virais que sofrem a ação de clivagem pela PR, tornando-as funcionais. Através das figuras 3 e 4 pode-se compreender melhor o ciclo de replicação do HIV.

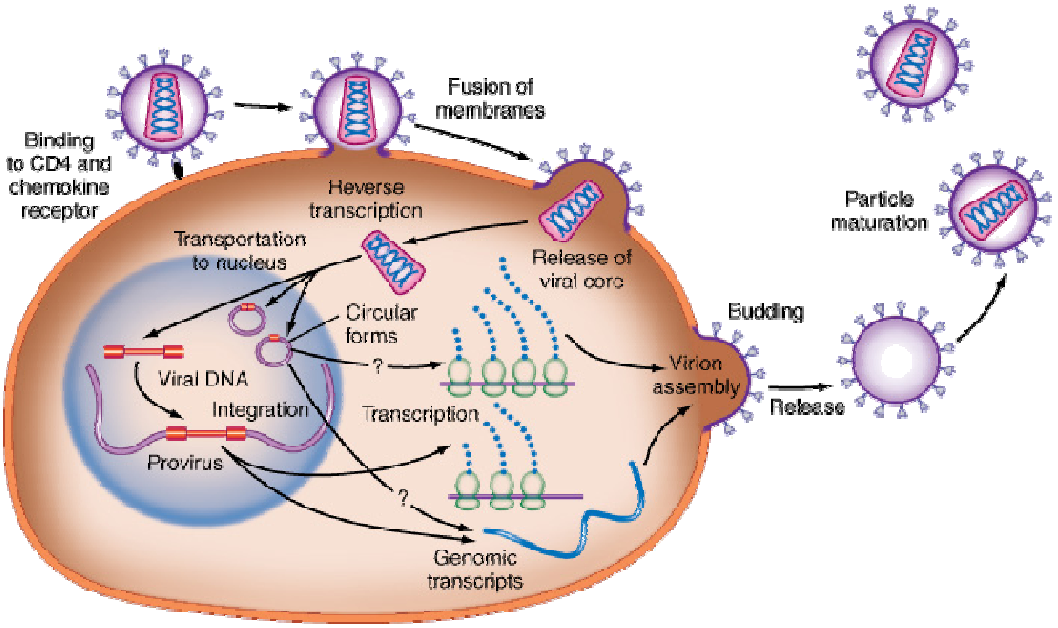


Figura 3. Ciclo de vida do HIV-1. Extraído de Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Pratices of Infectious Diseases 6th edition.

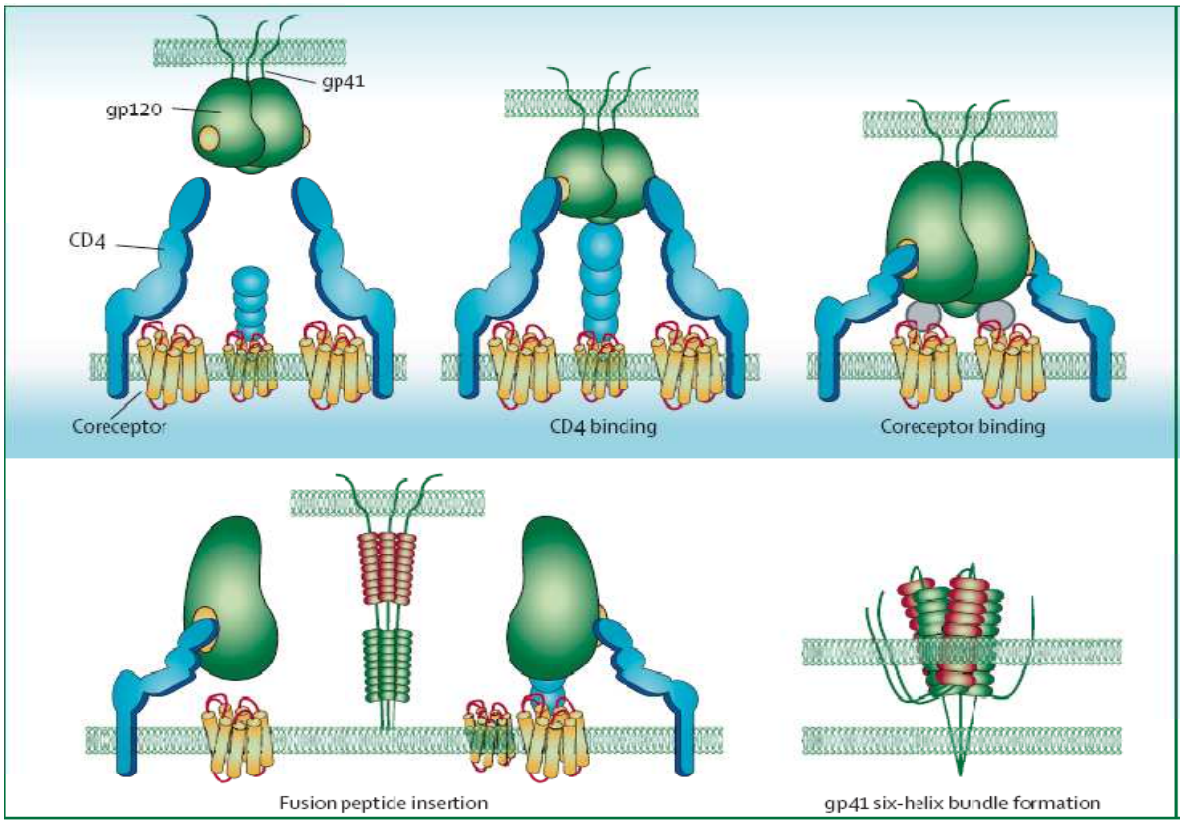


Figura 4. Mecanismo de entrada do HIV-1. Extraído de ESTE, 2007.

2.2. EPIDEMIOLOGIA DO HIV

O "UNAIDS World Day Report" de 2011 (UNAIDS, 2011) estimou em 34 milhões o número de pessoas vivendo com HIV no mundo no final de 2010, um aumento de 17% em relação a 2001. No mesmo documento a UNAIDS aponta que a terapia antirretroviral tem contribuído de forma importante para mudanças no cenário epidemiológico global da aids. Graças à ampliação do acesso aos antirretrovirais (ARV) um maior número de pessoas está vivendo por mais tempo com HIV. Desde a introdução da TARV combinada em 1995, estima-se que 2,5 milhões de mortes relacionadas à aids foram evitadas em países de média e baixa renda. O controle total e mesmo parcial da viremia com uso dos ARV diminui a probabilidade de transmissão do HIV; assim a partir do pico de incidência mundial em 1997 com cerca 3,3 milhões de casos, houve queda progressiva ao longo dos anos com o menor valor observado em 2010: 2,7 milhões de novos casos de HIV (figura 5). Dos 33 países que registraram queda de incidência de HIV em 2010, 22 situam-se na África Subsaariana, região que ainda concentra 68% das pessoas vivendo com HIV-aids (PVHA) no mundo e apenas 12% da população mundial, mas que tem observado considerável ampliação do acesso à TARV. Preocupa a tendência no leste europeu e Ásia central (em especial na Rússia e Ucrânia) com aumento de 250% no número de PVHA nos últimos 10 anos. Já na América Latina a epidemia é considerada estável com cerca de 100.000 novos casos de HIV ao ano na última década (UNAIDS, 2011).

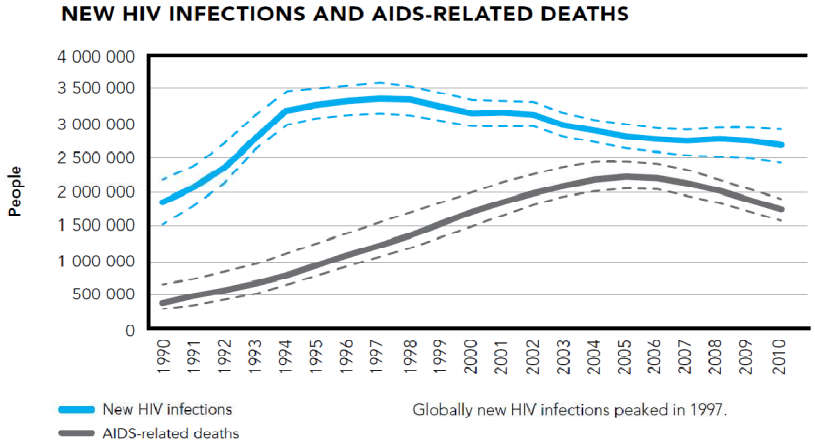


Figura 5. Número de novos casos de HIV e mortes relacionadas à aids no mundo entre 1990 e 2010. Extraído do UNAIDS World Day Report de 2011.

No Brasil os primeiros casos foram registrados no início da década de 80 e até junho de 2011 foram notificados 608.230 casos de aids, sendo 65,4% no sexo masculino. A relação entre os sexos vem diminuindo ao longo dos anos e foi de 1,7 homens para cada mulher em 2010. Atualmente o Ministério da Saúde (MS) estima em 630.000 o número de PVHA no Brasil. A taxa de prevalência da infecção pelo HIV na população geral entre 15-49 anos encontra-se estável em 0,6% desde 2004 (BRASIL, 2011). Alguns grupos populacionais encontram-se entretanto, em situação de maior vulnerabilidade e registram taxas de prevalência mais elevadas, o que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) caracteriza o Brasil como um país de epidemia concentrada. Estudos realizados entre 2008 e 2009 mostraram prevalência da infecção de 5,9% em pessoas que fazem uso de drogas ilícitas (BASTOS, 2009), 10,5% em homens que fazem sexo com homens (KERR, 2009), e 4,9% em mulheres profissionais do sexo (SZWARCWALD, 2009).

Em relação às macrorregiões do país, 343.095 (56,4%) dos casos de aids foram notificados na Região Sudeste, 123.069 (20,2%) na Região Sul, 78.686 (12,9%) na Região Nordeste, 35.116 (5,8%) na Região Centro-Oeste e 28.248 (4,7%) na Região Norte. Em relação à distribuição percentual de casos de aids entre 1998 e 2010, diminuiu a proporção de casos na Região Sudeste (de 63,31% em 1998 para 41,33% em 2010; redução de 34,7%), sendo que no mesmo período a proporção de casos nas demais regiões aumentou. Tal tendência é corroborada pelas taxas de incidência de aids nas 5 regiões do país em 2010: 28,8/100.000 habitantes na Região Sul; 20,6, na Região Norte; 17,6, na Região Sudeste; 15,7, na Região Centro-Oeste; e 12,6, na Região Nordeste. Para o Brasil a taxa de incidência em 2010 foi de 17,9/100.000 habitantes, indicando uma estabilização ao longo dos últimos 12 anos (BRASIL, 2011), (figura 6).

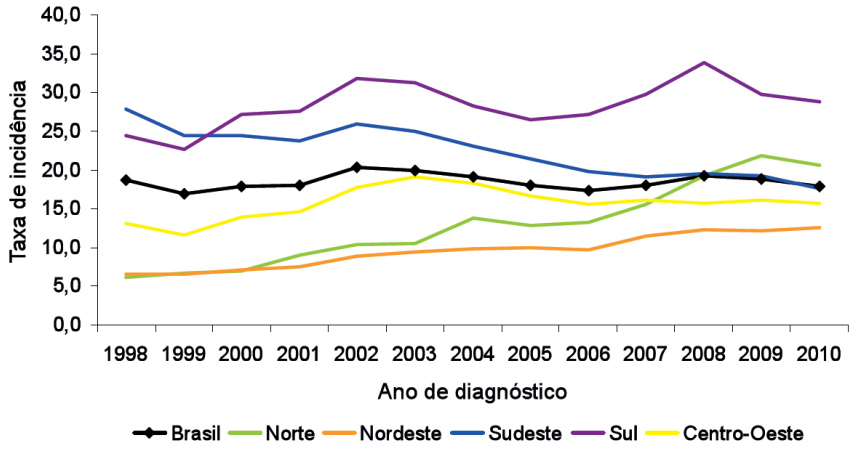


Figura 6. Taxa de incidência de aids (por 100.000 hab.), segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 1998 a 2010. Extraído do Boletim Epidemiológico de AIDS -MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, publicado em 2011.

A tabela 1 apresenta dados epidemiológicos dos estados brasileiros envolvidos no presente estudo: Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo na região sudeste, Ceará na região nordeste, Paraná e Rio Grande do Sul na região Sul. Dentre eles encontram-se os 5 estados com maior número de casos no país que juntos respondem por mais de 70% das notificações de aids no Brasil entre 1980 e julho de 2011.

Tabela 1. Dados epidemiológicos comparativos entre os estados brasileiros participantes do estudo de efetividade dos novos antirretrovirais.

Estados	Casos de aids (%) 1980-2011[a]	Óbitos por aids 1980-2011[b]	Coeficiente de mortalidade por aids em 2010[c]	Taxa de incidência de aids em 2010[d]	Casos de aids em < 5 anos 1980-2011[e]	Taxa de Incidência 2010 em < 5 anos[e]
Ceará	12936 (2,1)	3653	2,3	11,1	249	3,1
Espírito Santo	9538 (1,6)	3089	5,4	20,4	348	10,2
Minas Gerais	42283 (6,9)	16005	3,8	12,0	788	2,0
Rio de Janeiro	84197 (13,8)	39064	9,1	28,2	1640	5,8
São Paulo	207077 (34,0)	96930	6,4	15,9	4607	2,0
Paraná	32273 (5,3)	9219	4,8	19,0	794	2,9
Rio Grande do Sul	60512 (9,9)	22389	12,1	37,6	1826	7,8
Brasil	608230 (100)	241469	5,6	17,9	14127	3,5

a - Casos de aids, absoluto e percentual, notificados no Sinan, declarados no SIM e registrados no Siscel/Siclom, segundo UF de residência no Brasil entre 1980-junho/2011; **b** - Óbitos por aids, segundo UF de residência entre 1980-junho/2011; **c-** Coeficiente de mortalidade por aids (por 100.000 hab.) padronizado, segundo UF de residência em 2010. **d-** Taxa de incidência (por 100.000 hab.) de casos de aids notificados no Sinan, segundo UF de residência em 2010 no Brasil; **e-** Casos de aids (número e taxa de incidência por 100.000 habitantes) em menores de cinco anos de idade notificados no Sinan, declarados no SIM e registrados no Siscel/Siclom, segundo UF de residência em 2010; **FONTE:** MS/ SVS/ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

2.3. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

2.3.1. Objetivos do tratamento antirretroviral

A despeito dos avanços na TARV, mesmo com a supressão prolongada da viremia abaixo dos limites de detecção (*i.e.* < 50 cópias/ml), ainda não é possível almejar a erradicação do HIV com os recursos terapêuticos disponíveis. Isso decorre em especial do *pool* de LTCD4 latentes infectados pelo HIV já no início da fase aguda e que persistem como reservatórios virais pelo resto da vida (CHUN *et al.,* 1998). A meia vida dessas células LTCD4, que funcionam como reservatórios virais, foi estimada em cerca de 44 meses em pacientes sob terapia antirretroviral supressiva por vários anos o que torna a expectativa de erradicação viral pouco provável com os recursos terapêuticos atuais (SILICIANO *et al.*, 2003).

Dessa forma o principal objetivo da TARV é, através da inibição da replicação viral, retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV-aids (Brasil, 2008). Soma-se o fato de tornar-se cada vez mais claro, independentemente dos níveis de LTCD4, o impacto da replicação viral prolongada no padrão de citocinas pró-inflamatórias levando a imunosenescência e aumento da morbi-mortalidade por doenças não relacionadas à aids. (PHILLIPS *et al.,* 2007; NEUHAUS *et al.*, 2010). Dentre elas destacam-se as do aparelho cardiovascular (*e.g.* doença arterial coronariana), doença renal e alterações cognitivas (*e.g.* demência).

Do ponto de vista da saúde pública, a TARV cumpre ainda importante papel na redução da transmissão do HIV, seja por via sexual ou perinatal. Acumulam-se evidências que o tratamento antirretroviral reduz em mais de 90% a probabilidade de transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes heterossexuais (COHEN; GAY, 2010). Diversos países têm incorporado estratégias que utilizam ARV na profilaxia da transmissão do HIV pré ou pós relações sexuais consideradas de maior risco (KASHUBA *et al,* 2011; LANDOVITZ; CURRIER, 2009). No Brasil, o Ministério da Saúde publicou em dezembro de 2010 o suplemento III das recomendações do tratamento antirretroviral no qual legitima no país a profilaxia pós-exposição

sexual através do uso de 3 ARV combinados (e.g. TDF+3TC+ZDV ou AZT+3TC+LPVr) por 28 dias, desde que iniciados até 72h depois da relação considerada de risco para transmissão sexual do HIV. A estratégia não substitui o uso do preservativo como método central na prevenção da transmissão do HIV e visa ainda captar segmentos populacionais mais vulneráveis que se expõem a situações de maior risco de infecção pelo HIV (BRASIL, 2010). Em relação à transmissão perinatal, sabe-se que a carga viral materna elevada é o principal fator de risco para transmissão vertical do HIV. A recomendação de instituir-se TARV na gestante é universal e reduz de 25-30% para 1,2% a taxa de transmissão vertical se utilizada na gestação e no parto, somado ao não uso de aleitamento materno. O MS tem sistematizado ações ao longo do tempo, em especial através do "Projeto Nascer" para combater a transmissão vertical do HIV e apresenta suas recomendações técnicas em consenso específico (BRASIL, 2010).

2.3.2. Quando Iniciar TARV

Com o advento da terapia antirretroviral combinada, a partir do desenvolvimento dos inibidores da protease em 1995, disseminou-se o conceito de iniciar precoce e intensamente a TARVc através da expressão em inglês *hit hard and hit early* (bater forte e bater cedo) (HO, 1995). À época, os ARV agregavam intensos efeitos colaterais, tinham posologia complexa e comprometiam seriamente a adesão, levando à emergência de inúmeras mutações de resistência no HIV e comprometendo o sucesso terapêutico. Em poucos anos a comunidade científica alterou a recomendação de tratamento, reservando a TARVc apenas para pacientes que apresentassem falência imune (*i.e.* LTCD4<200 células/mm^3) ou doenças definidoras de aids.

Avanços na última década, incluindo advento de novos ARV mais potentes, com melhor posologia e mais toleráveis direcionaram a relação de risco-benefício da TARV para seu início mais precoce. Na segunda metade da última década o nível de LTCD4 que indicaria TARV subiu para 350 células/mm^3 (e mesmo entre 350-500 células/mm^3 para alguns grupos específicos como portadores de nefropatia e coinfectados pela hepatite B). Seguindo essas evidências o Brasil modificou suas

recomendações de 2008 (BRASIL, 2008) para início de TARV ao publicar o suplemento II do consenso (BRASIL, 2010). Nos últimos anos algumas publicações apontaram para indicação de TARV independente dos níveis de LTCD4, modificações já incorporadas nas principais diretrizes internacionais de tratamento antirretroviral (THOMPSON *et al.*, 2012; DHHS, 2012). Recentemente, no segundo semestre de 2012, o Departamento de DST-aids e Hepatites Virais do MS publicou a versão preliminar do documento que recomenda TARV para todas as PVHA com LTCD4<500 células/mm^3 e considera para grupos específicos com LTCD4 >500 células/mm^3. Esses grupos incluem as pessoas portadoras de Hepatite B crônica com indicação de tratamento, acometidas por neoplasias que requeiram terapia imunossupressora e aquelas com doença ou elevado risco cardiovascular (BRASIL, 2012).

O racional para indicação precoce e mesmo universal da TARV envolve o acúmulo de evidências em diversos aspectos relevantes abaixo relacionados.

- Maior risco de falha virológica quando a TARV é iniciada com níveis menores de LTCD4. Um estudo de coorte com seguimento de 10 anos, que envolveu cerca de 8.000 PVHA em TARV com três ARV apontou para um risco duas vezes maior de falha virológica nos pacientes que iniciaram TARV com LTCD4 < 200 células/mm^3 (PHILLIPS *et al.*, 2007).
- Menor probabilidade de recuperação imune adequada quando a TARV é iniciada com níveis baixos de LTCD4. Algumas coortes indicaram que o valor basal dos LTCD4 parece ser um preditor mais importante para seu próprio incremento uma vez em TARV do que o tipo de esquema ARV escolhido, frequência de *blips* virais (*i.e.* níveis séricos transitoriamente detectáveis de HIV) ao longo do tempo ou mesmo fatores constitucionais do indivíduo (KELLEY *et al.*, 2009; KHANNA *et al.*, 2008).
- Várias doenças não relacionadas à aids parecem ser prevenidas pela TARV (MOORE *et al.*, 2008). Acumulam-se evidências do efeito pró-inflamatório e pró-coagulante desencadeado pela replicação ativa do HIV, com níveis séricos elevados de IL-6 e d-dímero que se relacionam com aumento de mortalidade por todas as causas (KULLER *et al*, 2008). A nefropatia

relacionada ao HIV que tem estreita dependência com os níveis plasmáticos de HIV, era a forma mais comum de nefropatia crônica em PVHA e apresentou queda substancial da incidência após a introdução da TARV altamente potente, sendo a nefropatia hipertensiva o acometimento mais prevalente atualmente (ESTRELLA *et al.*, 2006; LUCAS *et al.*, 2004). A demência relacionada ao HIV (grau avançado de um espectro de alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV) também teve expressiva queda de incidência desde a introdução da TARV altamente potente, sendo observado em uma grande coorte que a supressão viral e o nadir de LTCD4>200células/mm^3 foram relacionados com menores frequências de alterações cognitivas (HEATON *et al.*, 2010). Várias neoplasias malignas, definidoras ou não de aids, reduziram em incidência na era da TARV altamente potente entre as PVHA, mas os cânceres relacionados à infecções (Hepatites B e C, Epstein-Barr Vírus, Virus do Papiloma Humano) seguem mais freqüentes nas PVHA, especialmente naqueles com LTCD4<350 e viremia não controlada (BIGGAR *et al.*, 2007; SILVERBERG *et al.*, 2009). O estudo SMART evidenciou maior mortalidade por doenças cardiovasculares entre os indivíduos randomizados para submeterem-se à interrupção estruturada dos ARV (EL-SADR *et al*, 2006) e coortes subsequentes reforçaram o entendimento de que viremia não controlada e baixos níveis de LTCD4 aumentam o risco cardiovascular (LICHTENSTEIN *et al*, 2010).

- Outro conceito que sofreu alteração nos últimos anos foi a importância de se iniciar TARV precocemente na vigência de uma doença oportunista. Zolopa et. al. (2009) demonstraram menor mortalidade e progressão de aids (OR = 0,51 com IC95% 0,27-0,94) nos pacientes que iniciaram TARV precocemente em até 2 semanas do tratamento (mediana de 12 dias *versus* 45 dias no grupo de comparação) para uma dada infecção oportunista.

Entretanto, a força e qualidade das evidências científicas para se iniciar TARV ainda estão intimamente ligadas ao grau de imunossupressão. Assim, quanto menores os níveis de LTCD4 maiores são os benefícios para o desfecho de sobrevida e mais claras as evidências para se iniciar a TARV. O estudo *HIV-CAUSAL Collaboration* envolveu a participação de 12 coortes prospectivas dos Estados

Unidos e Europa com 62.760 indivíduos infectados pelo HIV. Ao longo dos 3,3 anos de seguimento 2039 pessoas morreram e o *Hazard Ratio* (HR) de mortalidade global foi de 0,48 entre os grupos que iniciaram ou não TARV. Na análise estratificada pelos intervalos de LTCD4 pré TARV os HR de mortalidade foram os seguintes: 0,29 (IC95% 0,22-0,37) quando LTCD4 <100 células/mm^3; 0,33 (IC95% 0,25-0,44) quando LTCD4 ≥100 <200 células/mm^3; 0,38 (IC95% 0,28-0,52) quando LTCD4 ≥200 <350 células/mm^3; 0,55 (IC95% 0,41-0,74) quando LTCD4 ≥350 <500 células/mm^3 e 0,77 (IC95% 0,58-1,01) quando LTCD4 ≥500 células/mm^3 (RAY *et al.*, 2010). Nota-se, portanto que na medida em que os valores de corte inferior dos intervalos de LTCD4 aumentavam o risco relativo de morrer na unidade de tempo se aproximava de 1, ou seja o benefício de TARV em relação à sobrevida diminuía; na análise do grupo com LTCD4 >500 células/mm^3 o IC95% passou pela unidade.

Diversas outras coortes apontam claramente para os benefícios de se iniciar TARV nos indivíduos com LTCD4<500 células/mm^3. Entretanto dados de estudos observacionais que apóiam TARV quando LTCD4 for maior que 500 células/mm^3 ainda são escassos. O estudo NA-ACCORD envolveu 17.517 indivíduos de coortes dos Estados Unidos e Canadá e avaliou a mortalidade em diversos grupos categorizados pelos intervalos de LTCD4 em que a TARV fora iniciada. O risco relativo de morte foi 1,69 (IC95% 1,26-2,26) na comparação dos grupos que iniciaram TARV com LTCD4 <350 células/mm^3 versus LTCD4 entre 350-500 células/mm^3 e de 1,94 (IC95% 1,37-2,79) quando a comparação se deu com o grupo que iniciou TARV com LTCD4 >500 células/mm^3(KITAHATA *et al.,* 2009). Várias limitações próprias de estudos observacionais foram apontadas, mas a principal foi não incluir na análise os indivíduos que mantiveram LTCD4 estável e não receberam TARV por decisão do médico assistente. Um grande ensaio clínico randomizado (START - trial), que pretende clarear o momento ideal de se iniciar TARV, está em andamento com previsão de término em 2015.

2.3.3. Quando modificar TARV – Falha Terapêutica

Na medida em que a TARVc tornou a aids uma doença crônica passível de controle, impôs desafios de um tratamento pelo resto da vida. Dentre eles destacam-se a intolerância e toxicidade às medicações, dificuldade de adesão a uma terapia diária, risco de emergência de mutações de resistência no HIV e custo elevado, que no Brasil se reflete no constante desafio da sustentabilidade da política de acesso universal aos ARV (GRANGEIRO *et al.*, 2006). Dessa forma, vários podem ser os motivos que levem a decisão de se modificar a TARV das PVHA. Dentre eles enumeram-se a ocorrência de efeitos adversos dos ARV, a possibilidade de simplificação do esquema (*e.g.* substituição de ENF por RAL), a adequação de terapias subótimas (*e.g.* intensificação de IP com ritonavir), ajustes posológicos para facilitar adesão (*e.g.* FPV/r ou LPV/r uma vez ao dia ao invés de 2 vezes ao dia) e a falha virológica, importante por ter relação direta com o prognóstico se não for revertida. Pela finalidade deste estudo concentraremos o entendimento na falha virológica e seus determinantes.

De forma geral a falha virológica é definida pela não supressão da viremia, abaixo de um determinado valor em um período de tempo estipulado, ou mesmo pelo aumento persistente da viremia após atingir-se a referida supressão. Ainda não há consenso dos níveis mais adequados de CV para a caracterização da falha virológica, uma vez que os estudos divergem em relação ao patamar de CV que estaria relacionado à predição de evolução viral com implicações clínicas (ALEMAN et al., 2002; COHEN, 2009; GREUB et al., 2002; NETTLES et al., 2005). Uma avaliação retrospectiva de pacientes oriundos de diversos estudos clínicos ACTG (Aids Clinical Trial Group), questionou o valor, habitualmente utilizado, acima de 50 cópias/ml para a caracterização da falha virológica por classificar inadequadamente um grande número de pacientes que, posteriormente apresentaram CV menor do que 50 cópias/ml em uso da mesma TARV ("falsa falha virológica"), e sugeriram o patamar de 200 cópias/ml para a definir falha virológica (RIBAUDO *et al*., 2009). Esse patamar teria o mesmo valor de predição que o de 50 cópias/ml e levaria a menos classificações inadequadas de falha virológica em estudos clínicos.

No Consenso Brasileiro, a falha virológica é definida pela medida da CV acima de 400 cópias/ml após 24 semanas de tratamento, acima de 50 cópias/ml após 48 semanas ou, ainda, acima de 400 cópias/ml naqueles pacientes que já atingiram

supressão viral (Brasil, 2008). O Consenso Norte Americano do DHHS define falha virológica pela incapacidade em se atingir ou manter CV menor que 200 cópias/ml após 24 semanas de tratamento (DHHS, 2011). O Consenso Europeu, mais conservador, define a falha virológica como CV acima de 50 cópias/ml após 24 semanas de tratamento (EACS, 2011).

A falha virológica é em geral o primeiro estágio do espectro da falha terapêutica que envolve também a falha imunológica (queda substancial dos níveis de LTCD4) e clínica (ocorrência de eventos definidores de aids), sendo que a diferença no tempo de surgimento entre elas pode ser de meses a anos. A falha virológica tem vários determinantes que interagem entre si: potência insuficiente de um esquema antirretroviral; posologia complexa, efeitos colaterais significativos; alterações na biodisponibilidade e metabolismo dos medicamentos com destaque para variações na absorção e interações medicamentosas (DRESSER; SPENCE; BAILEY, 2000); penetração errática de alguns medicamentos nos reservatórios virais fora do sangue e em células mononucleares do sangue periférico (DURANT *et al.*, 2000; HOETELMANS, 1998; HUISMAN; SMIT; SCHINKEL, 2000; LAFEUILLADE *et al.*, 2002; LORENZI *et al.*, 1997); subtipos distintos do HIV-1, apesar dos dados ainda serem conflitantes (MARTÍNEZ-CAJAS *et al.,* 2008); e como denominador final deste processo multifatorial, a emergência de cepas com mutações de resistência aos ARV (RAMs). O aparecimento das RAMs é simultaneamente causa e efeito da supressão viral incompleta (SHAFER, 2002) e está diretamente relacionada às altas taxas de replicação viral. Com aproximadamente 10 bilhões de partículas virais produzidas diariamente (PERELSON *et al*, 1996), aliado à ausência de mecanismos de autocorreção da TR viral, é possível ocorrer em média a troca de um nucleotídeo por ciclo de replicação viral, gerando milhares de mutações a cada dia. A pressão seletiva criada pela TARV não supressora incide sobre cepas variantes do HIV que, por acúmulo de mutações apresentam melhor *fitness* (maior capacidade replicativa em um dado meio) e passam a predominar, determinando a falha terapêutica por resistência viral.

2.3.4. Terapia de Resgate e os Novos Antirretrovirais

Entende-se por terapia de resgate aquela utilizada em pacientes que apresentaram falha virológica a um tratamento prévio, decorrente da emergência de mutações de resistência viral. Dessa forma deve ser orientada por exames de resistência viral (genotipagem ou fenotipagem) e composta por pelo menos 2 ARV plenamente ativos com elevada potência e grande barreira genética, preferencialmente de classes farmacológicas ainda não utilizadas pelo paciente em questão (DHHS, 2012).

O uso de terapias subótimas (monoterapia, terapia dupla e IP sem reforço), a introdução de ITRNN e IP como drogas ativas isoladas nos pacientes em falha virológica, e fundamentalmente a difícil adesão aos complexos e mal tolerados esquemas de ARV disponíveis na década 90 são fatores que explicam um maior percentual de falha terapêutica por resistência viral nas PVHA que iniciaram TARV nessa época se comparadas àquelas que começaram seu tratamento no século XXI (DI GIAMBENEDETTO et al., 2007; MOORE et al., 2005; NAPRAVINIK et al., 2007). Assim, pacientes com falha terapêutica aos primeiros tratamentos ARVs acumularam grande número de mutações de resistência às três classes iniciais de medicamentos (*i.e.* ITRN, ITRNN, IP), com poucas opções terapêuticas de resgate. A partir da liberação da enfuvirtida em 2003 e sequencialmente do darunavir em 2006, raltegravir e etravirina em 2008, uma nova perspectiva de TARV de resgate se apresentou às PVHA com ampla resistência viral. O objetivo da TARV inicial de supressão viral completa (*i.e* carga viral < 50 cópias/ml) passou a ser uma meta viável também para as terapias de resgate (BRASIL, 2008; DHHS, 2012; EACS 2011; THOMPSON et al., 2012).

Os ensaios clínicos randomizados (ECR), TORO 1 e 2, avaliaram a eficácia e segurança da ENF e culminaram com sua liberação para uso clínico. Utilizaram como desfecho principal a resposta virológica e análise por intenção de tratamento (ITT, da sigla em inglês intention-to-treat) na comparação dos grupos intervenção (com nova droga) e controle, ambos compostos por um esquema de base otimizado (EBO) definido pelos testes de resistência viral. Serviram como modelo para os estudos subsequentes de liberação dos novos ARV, conforme descrição apresentada a seguir pela ordem cronológica de suas publicações iniciais, incluindo os ARV que não tiveram sua efetividade avaliada no presente estudo (*i.e.* tipranavir, etravirina e maraviroc).

2.3.4.1. Enfuvirtida (ENF)

O estudos multicêntricos de fase 3 TORO 1, realizado na América do Norte e Brasil (LALEZARI *et al.*, 2003), e TORO 2 na Europa e Austrália (LAZZARIN *et al.*, 2003), foram conduzidos para avaliar a eficácia e segurança do inibidor de fusão ENF. Foram comparados 2 grupos, com proporção 2: 1, que receberam ENF ou placebo em um EBO entre 3 a 5 ARV, definido através de um "score" de fenotipagem e genotipagem. Todos os pacientes tinham experiência com as 3 classes de ARV. A randomização foi estratificada de acordo com a carga viral de entrada (> ou < que 40.000 cópias/ml) e pelo uso de novos ARV à época (TDF e LPV/r). Na análise de 24 semanas de ambos os estudos a redução da carga viral (desfecho primário), foi significativamente maior no grupo que recebeu ENF.

Na semana 48 avaliou-se a durabilidade da eficácia da ENF no conjunto de pacientes dos estudos TORO 1 e 2 (NELSON *et al.*, 2005). O percentual de pacientes com CV<400 cópias/ml (30,4% *versus* 12,0%) e CV<50 cópias/ml (18,3% *versus* 7,8%) foi significativamente maior nos pacientes que usaram ENF, bem como o ganho mediano de LTCD4 (duas vezes maior). Esse estudo realizou a análise de subgrupos e indicou melhores respostas virológicas entre os pacientes com CV basal < 5 $\log_{10}$ cópias/ml, LTCD4>100 células/mm^3 na entrada e principalmente entre os não experimentados ao LPV/r e que possuíssem pelo menos 2 ARV sensíveis para compor o EBO. Na pontuação genotípica os grupos foram semelhantes à entrada; os pacientes apresentavam em média 1,9 ARV sensíveis na composição do EBO e aqueles sem ARV sensível no EBO não tiveram benefício com o uso da ENF. Nesse contexto ocorreu rápida resistência viral à ENF, dada sua baixa barreira genética. Os estudos TORO definiram como critérios de falha virológica queda da CV inferior a 0,5 $\log_{10}$ na 8ª semana, 1$\log_{10}$ na 16ª semana, aumento maior que 2$\log_{10}$ em qualquer momento e aumento maior que 1$\log_{10}$ entre aqueles que tiveram resposta inicial. No Brasil o Ministério da Saúde utiliza os mesmos critérios para recomendar a suspensão do uso da ENF, reservada a esquemas de resgate com orientação de genotipagem recente (BRASIL, 2008). Já na análise de 96 semanas apenas 55,7% dos pacientes que iniciaram ENF

completaram o estudo e 17,5% tinham CV menor do que 50 cópias/ml (REYNES *et al*., 2007).

2.3.4.2. Tipranavir (TPV)

Os estudos RESIST 1 realizado em centros da América do Norte e Austrália (GATHE *et al.*, 2006) e RESIST 2, na Europa e América Latina (CAHN *et al*, 2006), tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tipranavir (TPV) associado ao ritonavir para pacientes em falha terapêutica, em comparação a um outro IP. Todos os pacientes tiveram seu EBO e o IP comparador (LPV/r, SQV/r, FPV/r ou IDV/r) definido pelo teste de genotipagem. No grupo controle, o IP comparador mais usado no RESIT 1 foi o LPV-r (61%) enquanto no RESIST 2 houve equilíbrio entre o FPV/r (40%) e LPV-r (38%). Os pacientes elegíveis tinham experiência com as três classes de ARV, incluindo pelo menos dois IP, e no mínimo uma mutação principal para esta classe. Entretanto, foram excluídos do estudo aqueles que apresentassem duas ou mais mutações nos códons 33, 82, 84 e 90, fortemente relacionadas ao TPV. Antes da randomização os pacientes foram estratificados pelo IP comparador selecionado e pelo uso ou não de ENF. O desfecho primário foi a redução na CV $\geq 1 \log_{10}$ cópias/ml, na linha dos estudos TORO. No braço que usou TPV/r a resposta virológica foi superior e houve maior ganho médio de LTCD4 em ambos os estudos RESIST.

Na análise de subgrupos dois pontos chamaram atenção. Percebeu-se um efeito benéfico adicional nos pacientes que utilizaram ENF com TPV/r. Na comparação direta de TPV/r com LPV/r os benefícios eram mínimos, e não significativos estatisticamente, quando os pacientes eram não experimentados ao LPV-r ou sensíveis a essa droga na genotipagem. Como esperado, a magnitude da resposta virológica ao TPV/r foi inversamente proporcional ao número de mutações relacionadas ao TPV na protease. No Brasil o tipranavir é utilizado apenas no tratamento de crianças, menores de 13 anos.

2.3.4.3. Darunavir (DRV)

O DRV, foi liberado para uso clínico após os estudos POWER 1, 2 e 3. Os pacientes recrutados tinham experiência com as três classes de ARV, com média de uso de 11 ARV diferentes e pelo menos uma mutação principal para IPs. Ao contrário do estudo RESIST, foram incluídos pacientes com uso prévio de ENF e não houve limitação de acordo com o número de mutações em códons específicos da protease. Todos os pacientes tiveram seu EBO definido a partir de testes de resistência viral e, previamente à randomização, foram estratificados de acordo com o número de mutações principais para IP (1, 2, ou ≥ 3), uso ou não de ENF no EBO e pela carga viral (> ou < que 20.000 cópias/mL).

Os dois primeiros estudos de fase IIb, POWER 1 e 2 (KATLAMA *et al.*, 2007; HAUBRICH *et al.*, 2007) além de avaliar a eficácia e segurança do DRV de forma comparativa a outros IPs, definiram a dose de 600mg com 100mg de ritonavir duas vezes ao dia, como a ideal. Todas as doses de DRV mostraram-se superiores ao IP comparador para os desfechos virológicos de redução de carga viral ≥ $1\log_{10}$ na 24ª semana e proporção de pacientes com CV < 400 e < 50 cópias/ml (todos com p < 0,001). Houve nítida superioridade da dose de 600mg de DRV em relação às demais. As reduções médias de CV em $\log_{10}$ cópias/ml foram de: 2,03 / 1,69 / 1,83 / 1,78 para as os grupos com DRV/r nas doses 600/100mg b.i.d., 400/100mg b.i.d., 800/100mg m.i.d. e 400/100mg m.i.d., enquanto para o grupo com IPs comparadores foi de apenas 0,63 $\log_{10}$ cópias/ml (p < 0,001).

Na análise de 48 semanas (Power 1 e 2), a proporção de pacientes com CV menor do que 50 cópias/ml no grupo com DRV/r foi superior ao grupo com o IP/r controle (45% versus 10%, p < 0,001), eficácia mantida com 144 semanas (39% versus 9%, p < 0,001) (CLOTET *et al.,* 2007; KATLAMA *et al*., 2008). O estudo de fase III (POWER 3) de aprovação regulatória apenas com a dose 600/100mg de DRV/r, reavaliou a segurança e eficácia virológica do darunavir como IP de resgate em pacientes com ampla experiência em TARV com ótimos resultados (MOLINA *et al.*, 2007).

Na análise conjunta dos estudos, somando-se os dados de 458 pacientes (Power 3 e dose de DRV/r de 600/100mg dos estudos Power 1 e 2), os fatores basais que mais influenciaram negativamente a resposta virológica foram: sensibilidade fenotípica com *Fold Change* maior do que 10 e número de RAMs ao DRV ≥3. Ressaltou-se a importância do EBO, pois a proporção de pacientes com CV menor do que 50 cópias/ml ao final do estudo de acordo com o número de drogas ativas no EBO (pelo escore fenotípico) foram: nenhuma droga = 26%; uma droga = 46%; duas ou mais drogas = 49%. Não houve benefício adicional do uso da ENF na ausência de RAMs para o DRV e EBO com um ou mais ITRN ativos. Testificou-se a alta barreira genética do DRV para resistência já que apenas houve redução de sua eficácia se presentes 10 ou mais RAMs para outros IPs (lista da IAS, da sigla em inglês International Aids Society, de 2005) (COHEN et al., 2006; DE MEYER et al., 2006).

O estudo Titan comparou diretamente o DRV/r com o LPV/r como IPs de eleição para terapia de resgate em pacientes multiexperimentados, mas que nunca tinham usado LPV/r. Esse estudo concluiu pela superioridade do DRV/r em relação ao LPV/r para o desfecho primário de eficácia (*i.e.* CV < 400 cópias/ml, p = 0,008) (MADRUGA et al., 2007a). Outro estudo interessante comparou os dados de eficácia dos estudos Power (apenas para dose 600/100mg de DRV/r) com aqueles dos estudos Resist, no intuito de definir o melhor IP de resgate à época. Apesar das ponderações de significativas diferenças metodológicas, houve superioridade (IC > 95%) do DRV/r sobre o IP comparador *versus* TPV/r sobre o IP comparador para todos os desfechos analisados: redução de CV em ≥1log10, CV<400 ou < 50 cópias/ml (HILL *et al.*, 2007).

2.3.4.4. Etravirina (ETR)

Os ensaios clínicos multicêntricos DUET 1 e 2 (LAZZARIN *et al.*, 2007; MADRUGA *et al.*, 2007b), o primeiro incluindo centros no Brasil, avaliaram a eficácia e segurança do novo ITRNN etravirina (ETR) em relação ao placebo, para pacientes com resistência documentada a esta classe e pelo menos 3 mutações principais aos IPs no rastreamento inicial. Todos os pacientes receberam DRV/r na dose 600/100mg duas vezes ao dia e tiveram seu EBO definido através de

genotipagem analisada por especialistas. Previamente à randomização os pacientes foram estratificados de acordo com incorporação ou não de ENF no EBO, uso prévio de DRV/r e pela carga viral (< ou > que 30.000 cópias/ml). Mais de 90% dos pacientes tinham ≥ 4 mutações para ITRN e cerca de 60% ≥ 4 mutações principais aos IP, igualmente distribuídas nos grupos. Na análise por intenção de tratamento da 24ª semana a obtenção do desfecho primário pré-definido, CV<50 cópias/ml, foi significativamente maior no grupo que utilizou ETR (56% *versus* 39%, p = 0,005). Outros desfechos como queda média de CV e ganho médio de LTCD4 também foram significativamente melhores no grupo da ETR. Na análise de subgrupos, os benefícios do uso de ETR, apesar de mantidos de acordo com os diferentes números de drogas ativas no EBO, tenderam a se igualar quando havia três drogas sensíveis para compor o EBO.

Na análise de 48 semanas, com os dados combinados dos estudos Duet 1 e 2, a proporção que atingiram supressão viral (CV menor do que 50 cópias/ml) foi 61% no grupo que usou ETR comparados com 40% dos pacientes no grupo placebo (p < 0,001). Na análise de subgrupos, foram preditores de resposta virológica, tanto nos pacientes com ETR quanto nos que usaram placebo, a CV e contagem de células LTCD4 basais, o número de drogas ativas no EBO e o uso de ENF pela primeira vez (KATLAMA *et al.,* 2009). Na semana 96 de acompanhamento, a resposta virológica (57% *versus* 36%, p < 0,001) e imunológica (ganho de células TCD4+ de 128 *versus* 86 células/mm^3, p < 0,001) se mantiveram estáveis (KATLAMA *et al*., 2010).

2.3.4.5. Raltegravir (RAL)

Em 2007 foram apresentados os estudos clínicos com raltegravir avaliado inicialmente nos pacientes com ampla experiência à TARV em falha terapêutica (GRINSZTEJN *et al.*, 2007) e em pacientes sem TARV prévia de forma comparativa ao EFZ (MARKOWITZ *et al.*, 2007).

Em estudo de fase II, o RAL foi comparado em 3 diferentes doses (200mg, 400mg ou 600mg todas duas vezes ao dia) com placebo, em pacientes com ampla experiência à TARV com resistência determinada por genotipagem e fenotipagem a pelo menos uma droga em cada classe de ARV (ITRN, ITRNN, IP). Os referidos

exames de resistência também foram utilizados para determinar o EBO individualmente. Os pacientes tinham em média 10 anos de uso de ARV e foram randomizados após estratificação, segundo incorporação ou não de ENF no EBO e número de IP sem nenhuma atividade antiviral pelos exames de resistência basais. Excluindo-se a ENF, em 72% dos pacientes não havia nenhum ARV com atividade plena, indicando tratar-se de uma população com perfil de resistência muito desfavorável. Por dados farmacocinéticos prévios, indicando que a associação de raltegravir com ATV poderia aumentar os níveis séricos do raltegravir, foram criados dois subestudos após a randomização de acordo com uso ou não de ATV no EBO. Na 24ª semana os pacientes foram analisados por intenção de tratamento e houve melhores desfechos imunovirológicos nos grupos que utilizaram raltegravir em qualquer dose, comparativamente ao controle. As diferenças de queda da CV foram semelhantes nos 2 subestudos, com ou sem ATV no EBO. Avaliando-se os subestudos combinados, houve redução média da CV em $\log_{10}$ cópias/ml na 24ª semana de 1,80 / 1,87 / 1,84 nos grupos com raltegravir (nas doses supra-citadas) comparados à queda de apenas 0,35 $\log_{10}$ cópias/ml no grupo controle ($p < 0,001$) (GRINSZTEJN *et al.*, 2007). Na análise de 48 semanas, o grupo com RAL mostrou melhor resposta virológica em relação ao grupo placebo (CV < 50 cópias/ml: 62,1% *versus* 32,9%, $p < 0,001$) e imunológica (ganho de células LTCD4: 109 *versus* 45 células/mm^3, $p < 0,001$), (STEIGBIGEL *et al.,* 2008). A superioridade do RAL foi independente de características basais como nível de CV, contagem de LTCD4, escore genotípico e fenotípico. O uso de DRV/r e/ou ENF pela primeira vez acrescentou maior supressão viral no grupo com RAL, em níveis semelhantes à TARV inicial (79% com DRV + ENF, 74% com ENF, e 71% com DRV/r), reforçando o conceito da relação existente entre a resposta virológica com o número de drogas ativas no esquema ARV (STEIGBIGEL *et al.,* 2010).

No estudo para pacientes sem uso prévio de TARV, 198 voluntários foram randomizados para receber raltegravir (nas doses de 100, 200, 400 e 600mg duas vezes ao dia) ou EFZ, associados ao TDF e 3TC em todos os grupos. Os desfechos imunovirológicos foram semelhantes entre todos os grupos na 24ª semana e mantidos na 48ª, mas observou-se maior proporção de pacientes com CV < 50 cópias/ml nas semanas 2, 4, e 8 entre os pacientes do grupo do raltegravir ($p < 0,05$ em análise de tempo até o desfecho – log-rank). Na 48ª semana o percentual

de pacientes com CV < 50 cópias/ml nos 4 grupos que receberam raltegravir variou entre 85 a 98% e no grupo que utilizou EFZ foi de 87%. Falha virológica foi observada em apenas 3% dos pacientes entre os que usaram raltegravir (5 casos) ou EFZ (1 caso). Entre os 5 que falharam com raltegravir 4 deles tinham mutações relevantes para ITRN: K65R em um deles e M184VI em todos; em 2 destes foi observada a mutação N155H no segmento da integrase do gen *pol* (MARKOWITZ *et al.*, 2007).

Posteriormente o RAL foi analisado em pacientes multiexperimentados como possível substituto da ENF, medicação de custo elevado, com alta frequência de efeitos colaterais locais e difícil adesão pela necessidade de aplicação subcutânea. Entre 2008 e 2009 diversos estudos observacionais pilotos documentaram ser possível processar a troca de ENF por RAL em pacientes com CV suprimida em contexto de terapias de resgate, uma estratégia conhecida como "switch" (HARRIS *et al*, 2008; TALBOT *et al*, 2009; TOWNER *et al*, 2009). Tais resultados fundamentaram a realização do estudo aberto e multicêntrico EASIER (ANRS 138), no qual 170 pacientes experimentados aos ARV e com supressão viral (CV menor do que 400 cópias/ml), foram randomizados a manter o uso de ENF ou substituí-la por RAL. Na 24ª foi demonstrada a não inferioridade do RAL em relação à ENF, ocasião em que os pacientes no grupo com ENF fizeram também a troca para o RAL com seguimento até 48 semanas (DE CASTRO *et al*., 2009). Após 48 semanas, 90% dos pacientes que realizaram a troca imediata e tardia (com 24 semanas) para RAL tinham CV menor do que 50 cópias/ml, confirmando a eficácia virológica dessa estratégia em pacientes com supressão viral nos esquemas de resgate com ENF (GALLIEN et al., 2011). O Consenso Brasileiro passou então a recomendar a substituição da ENF por RAL nos pacientes com CV menor do que 400 cópias/ml há no mínimo três meses (BRASIL, 2010).

2.3.4.6. Maraviroc

Os estudos de fase III MOTIVATE 1 e 2 (GULICK *et al.*, 2008), envolveram 1049 pacientes na Europa, Austrália, Canadá e Estados Unidos da América, para avaliar a eficácia e segurança do maraviroc. Foram incluídos pacientes com experiência a pelo menos 3 entre as 4 classes de ARV (ITRN, ITRNN, IP e Inibidor

de entrada), uso prévio ≥ 2 IPs, resistência genotípica ou fenotípica à drogas de pelo menos 3 dessas classes e que tivessem o teste de tropismo indicando a presença de vírus R5, ou seja, com tropismo para o coreceptor CCR5 nos LTCD4. Os pacientes foram randomizados em 3 grupos para receber placebo, maraviroc uma ou duas vezes ao dia. Novamente, todos tiveram o EBO mais adequado definido por especialistas com auxílio de exames de resistência viral, incluindo o seqüenciamento do gen *env* para avaliar resistência à ENF. Em caso de falha virológica os pacientes seriam submetidos a novo teste de tropismo viral e novos exames de resistência. Os desfechos imunovirológicos avaliados na 48ª semana foram melhores nos 2 grupos que utilizaram maraviroc, com superioridade do grupo que usou o inibidor de CCR5 duas vezes ao dia. Nesse último grupo, houve redução média da CV de 1,82 e 1,87 $\log_{10}$ cópias/ml ao passo que no grupo controle a diminuição foi de 0,8 e 0,76 $\log_{10}$ cópias/ml nos estudos MOTIVATE 1 e 2 respectivamente. Os desfechos secundários de proporção de pacientes com CV < 50 cópias/ml, CV <400 cópias/ml, e ganho médio de LTCD4 também foram significativamente superiores entre os pacientes que utilizaram o maraviroc.

Na análise de subgrupos realizada posteriormente, os pacientes que utilizaram maraviroc mantiveram melhores desfechos imunovirológicos que o grupo controle. Os subgrupos analisados foram sexo, raça, diferentes genótipos da região delta-32 (que codifica a expressão do correceptor CCR5), valores de CV e LTCD4 basais, uso ou não de ENF e número de drogas ativas no EBO. Entre os pacientes que apresentaram falha terapêutica e estavam em uso de maraviroc houve maior percentual de vírus com tropismo para o correceptor CXCR4, levantando o questionamento de uma possível pressão seletiva para mudança de tropismo viral a partir do uso do maraviroc (FATKENHEUER *et al.,* 2008). A preocupação decorre do conceito dos vírus X4 (aqueles que têm tropismo pelo correceptor CXCR4 para fusão e penetração nos LTCD4) serem mais agressivos ao hospedeiro, por sua atividade citopática indutora de sincício.

2.3.5. Terapia de resgate na prática clínica – Coortes com novos ARV

Os dados fortemente positivos de eficácia dos novos ARV nos diversos ECR possibilitaram almejar supressão da viremia de forma sustentada mesmo em contexto de ampla resistência aos ARV. Entretanto, a prática clínica reserva complexidades que não podem ser adequadamente previstas no universo de estudos controlados. Assim, posteriormente aos ECR de cada nova droga, alguns estudos de coorte propuseram-se a demonstrar sua efetividade na prática clínica e encontraram taxas de resposta virológica similares às demonstradas nos ECR.

O estudo Trio (ANRS 139), avaliou prospectivamente 103 pacientes experimentados aos ARV, com no máximo três RAMs ao DRV e ETR que receberam a associação de DRV/r, ETR e RAL. Ao final de 96 semanas, 86% dos pacientes apresentaram CV< 50 cópias/ml, apontando para o benefício de se utilizar 3 drogas ativas no resgate (YAZDANPANAH *et al*., 2009). Em 2009 e 2010 o "Darunavir Outcomes Study" avaliou prospectivamente 109 pacientes em uso de TARV de resgate baseada no DRV/r e observou sucesso virológico em 55% e 64% nas semanas 24 e 48, respectivamente. O uso concomitante de RAL foi fortemente relacionado com sucesso virológico na análise multivariada (MCKINNELL *et.al*., 2009; WILLIG *et.al.,* 2010). Em coorte prospectiva com 62 pacientes multiexperimentados que iniciaram terapia de resgate contendo DRV/r, Delaugerre *et al*. (2010) observaram 55% de supressão viral (CV < 50 cópias/ml) após 36 semanas. Observou-se que menor número de mutações principais aos IPs e o uso concomitante com ENF ou RAL pela primeira vez tiveram associação independente com sucesso virológico. Já Young *et al*. (2011) avaliaram a eficácia do DVR/r em coorte prospectiva com 130 pacientes multiexperimentados. Entre aqueles que completaram 48 semanas de tratamento, a falha virológica (CV > 50 cópias/ml) foi de 20% e o número de drogas ativas no esquema, medido pelo escore genotípico, foi fator de predição de resposta favorável.

Dessa forma percebe-se que o ideal de se atingir e manter a supressão viral abaixo de 50 cópias/ml passou a ser um objetivo viável na prática clínica. Entretanto a maioria absoluta das evidências, tanto dos estudos de eficácia quanto daqueles observacionais que avaliaram efetividade, partiram de países

desenvolvidos com realidades culturais e sistemas de saúde muitos distintos do Brasil.

O Departamento de DST-aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde empenhou esforços para manter o país na vanguarda da TARV. No início dos anos 2000 diversos estudos demonstraram o benefício do uso do teste de genotipagem para orientar a composição da terapia de resgate, assim como a necessidade da sua interpretação por especialistas (BADRI et al., 2003; TURAL et al., 2002; TUPINAMBÁS et al., 2006). Em 2002 foi implantada no Brasil a rede de laboratórios para a realização do teste de genotipagem (Renageno) e promovida capacitação de médicos de referência para em genotipagem (MRG), que fazem a sugestão da terapia de resgate baseada na interpretação conjunta do teste de genotipagem (atual e históricos), ARVs utilizados e características clínicas do paciente (CV e CD4+ basais). A partir de 2005, o Departamento de DST-aids e Hepatites Virais iniciou a incorporação e liberação dos ARVs de terceira linha para as PVHA com vírus multirresistente e sem possibilidade de terapia eficaz com os medicamentos de primeira e segunda linha. A prescrição desses ARVs é avaliada por médicos autorizadores nos estados, que verificam se a prescrição das novas drogas está de acordo com as recomendações sugeridas no país com o intuito de promover o uso racional dos novos ARV. Percebe-se que o processo foi conduzido de forma planejada e cuidadosa, sempre com a preocupação de manter a sustentabilidade do acesso universal aos ARVs, sem abrir mão de apoiar-se nas melhores evidências científicas, culminando com a elaboração de consensos próprios para indicação dos novos medicamentos no país. Dessa forma, faz-se necessário avaliar a efetividade do uso dos novos ARVs no cenário nacional e oferecer dados que sirvam à política de combate ao HIV-aids e tratamento das PVHA no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade a partir da evolução imunovirológica em 48 semanas e analisar os fatores associados à falha terapêutica dos pacientes em uso de esquemas antirretrovirais de resgate contendo ENF e/ou DRV e/ou RAL, em acompanhamento clínico em 14 diferentes centros de referência públicos do Brasil, no período de março de 2005 a junho de 2011.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) descrever o histórico de exposição aos ARV dos pacientes;
b) avaliar o perfil e o score genotípico basal dos pacientes bem como o número de drogas ativas no esquema de resgate contendo novas drogas;
c) avaliar a proporção de pacientes que atingiram supressão virológica (carga viral <50 cópias/ml) na semana 48 e os fatores associados à falha terapêutica;
d) avaliar a resposta imunológica dos pacientes através da variação no número de linfócitos TCD4+ do nível basal até 48 semanas de seguimento;
e) descrever a ocorrência de doenças definidoras de aids e mortalidade durante o período de seguimento;
f) avaliar a evolução imunológica e virológica dos pacientes que realizaram substituição de ENF por RAL, estando com CV menor do que 400 cópias/ml há pelo menos três meses.

4. METODOLOGIA

4.1. LOCAIS DO ESTUDO

Foram incluídos no estudo pacientes em acompanhamento em 14 diferentes centros públicos de referência para assistência às PVHA, distribuídos em 11 municípios e 7 estados do Brasil listados abaixo segundo a ordem decrescente do número de pacientes incluídos no estudo. A Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais (FM-UFMG) foi o centro coordenador do estudo.

Belo Horizonte - MG

- Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTRDIP) Orestes Diniz (UFMG - Prefeitura de Belo Horizonte)
- Centro de Testagem e Aconselhamento / Serviço de Atenção Especializada (CTA/SAE) Sagrada Família (Prefeitura de Belo Horizonte)
- Ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes (Fundação Hospitalar de Minas Gerais - FHEMIG)

São Paulo - SP

- Centro de Referência e Treinamento (CRT) em DST/AIDS/Programa Estadual de DST/AIDS do Estado de São Paulo

Botucatu – SP

- Serviço de Atenção Especializada (SAE) de Infectologia Domingos Alves Meira - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Vitória – ES

- Escola de Ciências da Saúde da Santa Casa de Vitória (EMESCAM)

Rio de Janeiro – RJ

- Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ

Porto Alegre – RS

- Hospital Sanatório Partenon – Secretaria Estadual de Saúde/RS
- Ambulatório de DST-Aids – Prefeitura Municipal de Porto Alegre

Ribeirão Preto – SP

- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP)

Campinas – SP

- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Fortaleza - CE

- Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará

Curitiba – PR

- Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Rio Grande – RS

- Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio Grande (FURG)

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.2.1. Critérios de Inclusão Gerais

a) PVHA maiores de 18 anos de idade que estejam em acompanhamento regular em um dos 14 centros de referência alocados para o estudo;
b) Ter iniciado terapia de resgate contendo ENF e/ou DRV e/ou RAL entre 1°de março de 2005 e 30 de junho de 2010;
c) Enquadrar-se em uma das definições de paciente multiexperimentado aos ARV (descritos na seção 4.4.6 e tabela 2).

4.2.2. Critérios de Inclusão Específicos

a) Pacientes que iniciaram esquemas que não envolvem a substituição de ENF por RAL: falha virológica, definida como CV igual ou maior do que 50 cópias/ml, até 18 meses antes do início do esquema de resgate;

b) Pacientes que tiveram substituição de ENF por RAL: uso de ENF por mais de quatro meses e CV menor do que 400 cópias/ml recente, há menos de três meses antes da substituição.

4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

a) Não ter exame de genotipagem do HIV-1 realizado até 18 meses antes do início do esquema de resgate com novas drogas;
b) Uso prévio ou atual de algum ARV ainda não aprovado para uso clínico no Brasil por ocasião da coleta dos dados: Tipranavir ou um dos antagonistas de CCR5, Maraviroque e Vicriviroque (VCV).

4.4. DEFINIÇÕES

4.4.1. Mutações de resistência para ITRN, ITRNN e IP

Foram consideradas para análise as mutações associadas à resistência (RAMs) aos ARVs listadas pela International AIDS Society (IAS) em dezembro de 2010 (JOHNSON et al., 2010), apresentadas nos anexos 1 e 2.

4.4.2. Escore de Sensibilidade Genotípica

O escore genotípico é utilizado para se estimar o número de drogas ativas em um esquema ARV ou no EBO que acompanha o ARV em estudo. Consiste na pontuação de cada droga do esquema de acordo com o seu perfil de atividade antiviral na interpretação do teste de genotipagem, sendo atribuído 1 ponto para as drogas plenamente ativas, 0,5 ponto para as drogas com atividade intermediária e 0 ponto para as drogas sem nenhuma atividade antiviral (RHEE *et al.*, 2009; YOUNG *et al.*, 2010). Para as associações de ITRN (AZT+3TC, TDF+3TC) bem como para qualquer IP com reforço do ritonavir foi pontuado o valor para a associação e não para as drogas individualmente; uso novo de ENF ou RAL sem falha foi

pontuado como 1 e uso prévio com falha pontuado 0. Foi utilizado o Algoritmo Brasileiro, na sua versão 10, para a interpretação da genotipagem.

4.4.3. Falha e Sucesso Terapêuticos

Falha e sucesso terapêuticos foram definidos, respectivamente, pelo valor de CV maior ou igual a 50 cópias/ml ou menor do que 50 cópias/ml na semana 48 (± 4 semanas) após o início do esquema ARV contendo a nova droga. Como parte substancial dos pacientes não teve a CV aferida no referido intervalo, optou-se por conduzir análise de sensibilidade à escolha de duas estratégias alternativas para manejo dos dados ausentes e assim possibilitar a definição de falha ou sucesso terapêuticos. Detalhes sobre essas estratégias estão apresentadas na seção 4.6.1

4.4.4. Troca ou suspensão de tratamento com nova droga

Para fins de análise da efetividade dos esquemas com novas drogas, foi necessário estabelecer definição de troca/suspensão de tratamento. Conservadoramente, estabeleceu-se que seria considerada troca ou suspensão de tratamento com nova droga toda vez que ocorressem quaisquer das seguintes situações antes de completadas 48 semanas de tratamento: a) retirada da nova droga por qualquer motivo; b) morte do paciente; c) acréscimo de IP/r ou troca de um IP/r por outro com melhor perfil de sensibilidade na genotipagem; d) acréscimo de EFV ou NVP na ausência de uso prévio ou resistência a esses ARV. Não foram consideradas troca/suspensão de esquema as seguintes situações: a) retirada ou acréscimo de ITRN; b) retirada ou acréscimo de EFV ou NVP se uso prévio ou resistência a esses ARV; c) troca de um IP/r por outro IP/r com perfil de sensibilidade similar ou pior no teste de genotipagem.

4.4.5. Intenção de Tratamento com nova droga

Para efeitos desse estudo, foi definida como o ato em que o médico assistente introduziu uma nova droga no esquema terapêutico do paciente. Assim, um mesmo paciente pode ser objetivo de mais de uma intenção, simultânea ou sequencialmente, quando inicia mais de uma nova droga no esquema de resgate.

Intenção de tratamento deve ser diferenciada de análise pelo princípio de intenção de tratar. Embora intimamente relacionadas, a primeira é um conceito, enquanto a segunda é uma estratégia de desenho, condução e análise de estudos (HOLLIS; CAMPBELL, 1999).

4.4.6. Paciente multiexperimentado aos ARV

Por se tratar de estudo observacional, sem qualquer intervenção sobre os critérios de indicação usados pelo médico assistente, foi necessário estabelecer critérios de definição de paciente multiexperimentado que garantissem a análise da efetividade dos esquemas com novas drogas em pacientes com resistência viral comprovada ou presumida que justificasse a prescrição do novo medicamento (Tabela 2). As definições adotadas permitiram a inclusão de pacientes que não demonstravam resistência simultânea às três classes iniciais de ARV, mas que tinham maior risco de falha terapêutica sem a inclusão de novos medicamentos (e.g., uso prévio de terapias subótimas, possibilidade de mutações arquivadas, etc.).

Tabela 2 - Critérios para definição de paciente multiexperimentado e indicação de cada nova droga

Darunavir
Pelo menos um dos seguintes critérios:
1. Presença de uma ou mais mutações principais para IP[a]
2. Histórico de uso de IP sem reforço
3. Genotipagem mostrando resistência ou sensibilidade reduzida a todos os IPs sem reforço
Raltegravir
Pelo menos um dos seguintes critérios:
1.1 Genotipagem com resistência ou sensibilidade reduzida a pelo menos 1 droga da classe ITRN; ***e***
1.2 Uso prévio de ITRNN de primeira geração e/ou genotipagem mostrando resistência; ***e***
1.3 Presença de uma ou mais mutações principais para IP[a]
2. Genotipagem com resistência ou sensibilidade reduzida a todos os ITRNs ou presença de duas ou mais TAMs ou suas revertantes[c]
3. Presença de três ou mais mutações principais para IP[a] ***ou*** uma ou mais mutações principais para IP[a] e uso sem reforço[b] ou genotipagem com resistência ou sensibilidade reduzida a todos os IPs sem reforço[b]
4. Em substituição à enfuvirtida, se uso há mais de 4 meses e CV < 400 cópias/ml há menos de 3 meses
Enfuvirtida
Pelo menos um dos seguintes critérios:
1.1 Genotipagem com resistência ou sensibilidade reduzida a pelo menos 1 droga da classe ITRN; ***e***
1.2 Uso prévio de ITRNN de primeira geração e/ou genotipagem mostrando resistência; ***e***
1.3 Presença de uma ou mais mutações principais para Ipa
2. Genotipagem com resistência ou sensibilidade reduzida a todos os ITRNs ou presença de duas ou mais TAMs ou suas revertantes[c]
3. Presença de três ou mais mutações principais para IP[a] ***ou*** uma ou mais mutações principais para IP[a] e uso sem reforço[b] ou genotipagem mostrando resistência ou sensibilidade reduzida a todos os IPs sem reforço[b]

[a] D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/F/L/T/S, N83D, N88S, L90M

[b] ATV, FPV, IDV, NFV, RTV, SQV

[c] TAMs: 41L, 67N, 70R, 210W, 215F/Y, 219Q/E; revertantes: 215C/D/S/I/E/N/V, 219N/R

Fonte: mutações principais para IPs e TAMs: JOHNSON et al., 2010. Revertantes: regras do Algoritmo Bras versão 10.

Nota: **IP**: inibidor da protease; **ITRN:** inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo; **ITRNN:** inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo; **ITRNN** de primeira geração: efavirenz e nevirapina; **CV**: carga viral do HIV

4.5. COLETA DOS DADOS

Para a coleta padronizada das informações dos prontuários, foi desenvolvido formulário e manual com instruções para o seu preenchimento (anexos a parte deste documento). Antes do início do projeto, em 2010, foi realizada uma reunião em Brasília-DF, na sede do Departamento Nacional de DST-aids e Hepatites Virais, com a participação dos pesquisadores principais de todos os centros envolvidos no estudo. Na ocasião foi aplicado um treinamento para o adequado preenchimento do instrumento de coleta que foi oportunamente aprimorado a partir de diversas sugestões dos pesquisadores envolvidos nos centros colaboradores. No formulário de coleta, foram obtidas informações referentes às seguintes variáveis:

a) identificação do centro e do paciente: foi realizada codificação de cada centro e paciente para preservação do anonimato dos dados em todas as etapas subsequentes;

b) dados sócio-demográficos: idade, sexo, escolaridade, ocupação, raça, procedência;

c) características do paciente em relação à infecção pelo HIV: data do diagnóstico, classificação da doença pelos critérios do CDC (da sigla em inglês: Centers for Disease Control and Prevention) de 1992 (CDC, 1992), nadir de células TCD4+ e maior CV já apresentados, além de coinfecção com vírus das hepatites B e C;

d) histórico de terapia ARV: composição de até 10 esquemas ARV usados antes do início da nova droga, datas e tempo de uso de cada esquema e motivo da troca ou suspensão, quando pertinente. O motivo da troca/suspensão foi codificado em: falha terapêutica, intolerância/efeito adverso, gravidez, interação medicamentosa, comodidade posológica/switch, intensificação e outros. Os ARV foram codificados individualmente para anotação no formulário;

e) esquemas contendo novas drogas: composição dos esquemas, datas, tempo de uso e motivo da troca/suspensão, quando pertinente. Para fins de análise, foi estabelecida definição para troca/suspensão de tratamento (ver seção 4.4.4). Os ARV foram codificados individualmente para anotação no formulário;

f) dados das genotipagens: foram anotadas as mutações de resistência aos ARV relacionadas no resultado da última genotipagem antes da nova droga, assim como

os resultados de todas as genotipagens históricas disponíveis. Dessa maneira, não foram utilizadas as sequências dos genes da TR e PR (análise dos arquivos em extensões do tipo *.fasta* e *.gt*), mas as mutações de resistência identificadas na época da realização de cada exame. Todas as genotipagens foram interpretadas pelo Algoritmo Brasileiro, versão 10, com classificação do vírus em R, S ou I a cada ARV;

g) contagem de células LTCD4+ e quantificação da CV basais e após o início do esquema com novas drogas: foram coletados os dados dos últimos exames antes do início da nova droga e com 12, 24, 36 e 48 semanas após seu início. Foram considerados os exames realizados com intervalo de até quatro semanas das datas propostas, para mais ou para menos; na ausência de exame dentro destes intervalos, foi anotado o exame mais próximo disponível e o motivo da coleta em data diferente do intervalo estipulado;

h) eventos definidores de aids: coletado o evento, a data e o critério diagnóstico usado: referido pelo paciente, diagnóstico de certeza ou diagnóstico presumido; o manual de instruções para preenchimento do formulário de coleta de dados apresentou o detalhamento dos critérios diagnósticos utilizados para cada tipo de doença oportunista.

i) óbito: coletadas sua data e causa.

Os dados dos formulários foram digitados por dupla entrada, por digitadores diferentes e em momentos distintos, utilizando controles de entrada que avaliavam a consistência interna dos dados de acordo com regras pré-definidas. Foi utilizada máscara criada no aplicativo EpiData Entry, versão 3.1 (LAURITSEN, 2008).

4.6. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva destinado a avaliar a efetividade terapêutica de esquemas de resgate contendo DRV e/ou ENF e/ou RAL além das características na linha de base e os fatores que influenciaram na falha virológica. Para possibilitar a comparação dos resultados desse estudo com os de outros estudos de coorte e ECR, todos os momentos em que o paciente iniciou uma nova

droga determinaram diferentes recortes de acompanhamento até 48 semanas após o início de cada droga. Dessa forma um mesmo indivíduo pode ter sido objeto de observação em mais de um grupo para análise de efetividade. Como exemplo um paciente que iniciou EFN em um esquema de resgate em 2006 e após dois anos trocou seu esquema para RAL+DRV/r (em EBOs otimizados) foi analisado em dois momentos distintos: nas 48 semanas iniciais em uso do esquema com ENF e depois nas 48 semanas iniciais em regime contendo RAL+DRV/r. Adicionalmente, conforme definição da análise pela intenção de tratamento (ver seção 4.4.5), este mesmo indivíduo, no período que utilizou RAL+DRV/r, compôs mais de um grupo de "intenção de tratamento" para análise de efetividade: intenção de tratar com RAL e intenção de tratar com DRV/r, sendo a outra nova droga analisada como variável explicativa para sucesso/falha terapêutica de forma uni e multivariada.

4.6.1. Manuseio da resposta ausente

Como mencionado na seção 4.4.4, para pacientes com dado de CV disponível na semana 48 (± 4 semanas) após início do tratamento e sem troca ou suspensão do tratamento inicial, a efetividade do esquema de resgate foi definida pelo valor da CV observado na semana 48, sendo definida falha como CV maior ou igual a 50 cópias/ml e sucesso como CV menor do que 50 cópias/ml (FIG. 7).

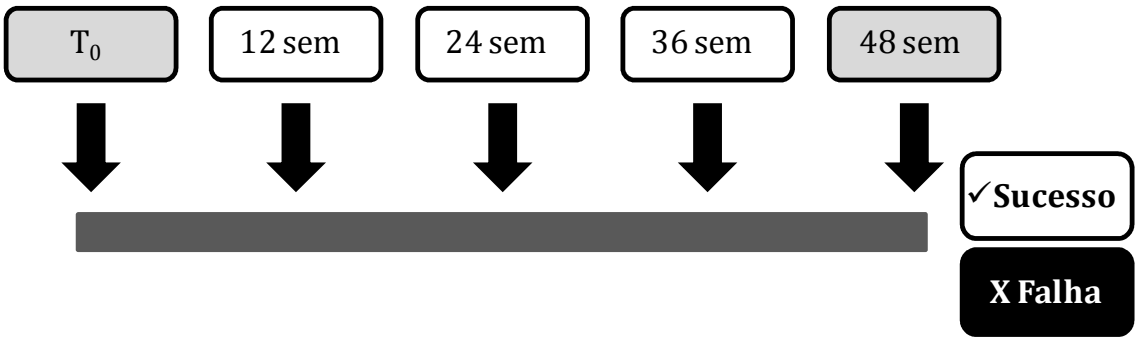


Figura 7 – Períodos propostos para aferição de carga viral e LTCD4 (± 4 sem) a partir do início do uso da nova droga (T_0) e avaliação de sucesso ou falha terapêutica com dado disponível na semana 48. Nota: sucesso: CV<50 cópias/ml; falha: CV≥ 50 cópias/ml.

Entretanto, como parte substancial dos pacientes não teve a CV aferida no intervalo de 48 semanas (± 4 semanas) ou, mais raramente, teve o esquema inicial

suspenso antes desse intervalo, optou-se por utilizar estratégia de análise que levasse a estimativas conservadoras sobre a efetividade do esquema de resgate, aproveitando a estratégia de análise pelo princípio de intenção de tratar aplicada a estudos observacionais (HERNAN *et al*., 2008). Assim, antes de completadas 48 semanas de tratamento, pacientes que vieram a óbito, que tiveram a droga em estudo suspensa por qualquer motivo ou que tiveram acréscimo ou alteração no EBO que levassem a maior potência antiviral, foram mantidos no grupo original e considerados falha em todas as análises de efetividade (FIG. 8) (ver definição de troca/suspensão de tratamento na seção 4.4.4). Nessas circunstâncias, em relação à resposta imunológica, considerou-se como zero a variação de LTCD4 no intervalo das 48 semanas do esquema de resgate.

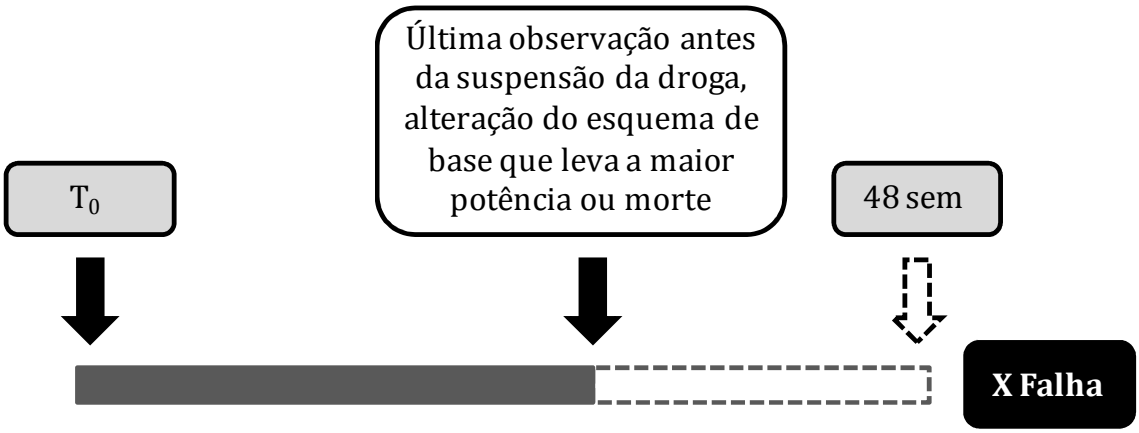


Figura 8 –Manejo de dado de carga viral ausente na semana 48 (±4 sem) por óbito, suspensão da nova droga (i.e DRV, ENF, RAL), acréscimo ou alteração do esquema que levassem a maior potência antiviral. Nota: T0: momento de início da nova droga.

Já nos pacientes que não tiveram a CV aferida no intervalo de 48 semanas (± 4 semanas) por opção do médico/serviço ou por não comparecimento do paciente ao serviço, foi levada a termo a CV/LTCD4 mais próximos desse intervalo, originando duas possíveis estratégias de imputação de dados (também aplicadas para imputação de dados de LTCD4).

De acordo com a estratégia 1 de imputação dos dados ausentes, quando não estava disponível informação de CV da semana 48 (± 4 semanas) por opção do médico/serviço ou por não comparecimento do paciente, levou-se a termo a

primeira informação disponível após a semana 48. Se esta tampouco estava disponível, levou-se a termo a última observação em tratamento antes da semana 48 (FIG. 9).

De acordo com a estratégia 2 de imputação de dados ausentes, quando não estava disponível informação de CV da semana 48 (± 4 semanas) por opção do médico/serviço ou por não comparecimento do paciente, desconsiderou-se qualquer informação disponível após a semana 48 e levou-se a termo a última observação em tratamento antes da semana 48 (FIG. 10).

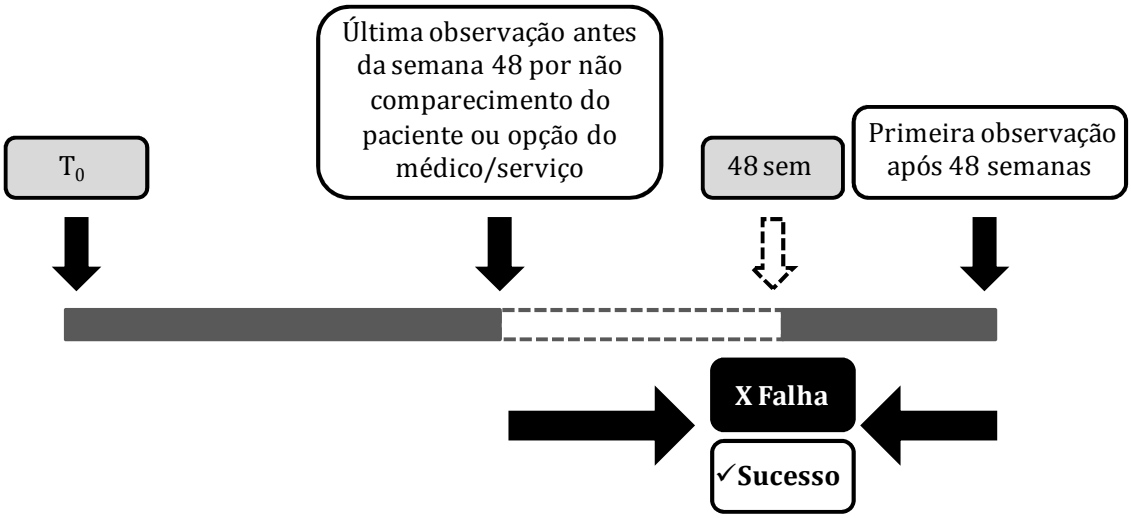


Figura 9 – Definição 1 de imputação de dados ausentes: na ausência do dado de carga viral na semana 48 (± 4 sem) por opção do médico/serviço ou não comparecimento do paciente, preferencialmente a observação após 48 semanas levada a termo. Na ausência do dado de carga viral após 48 semanas, foi levada a termo a última observação antes da semana 48. Nota: T0: momento do início da nova droga; sucesso: carga viral <50 cópias/ml; falha: carga viral ≥ 50 cópias/ml.

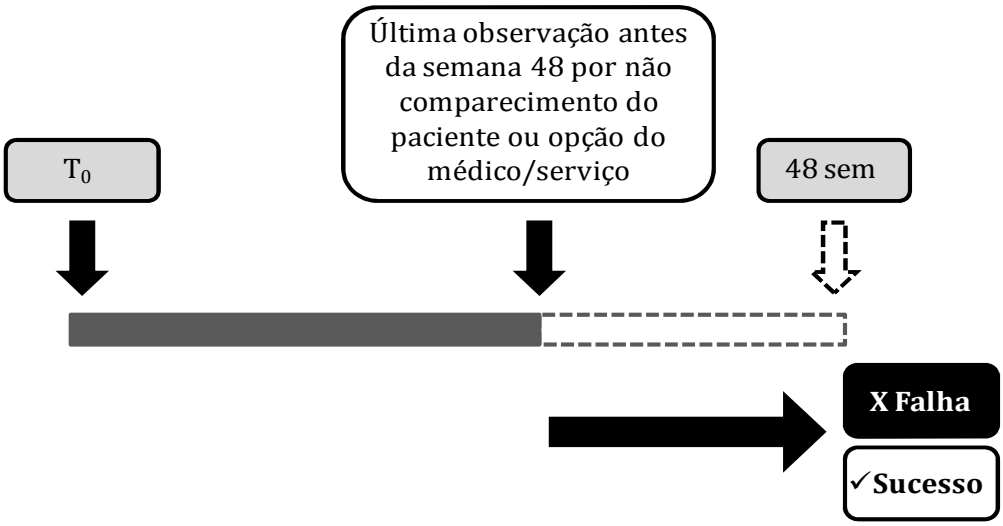


Figura 10 - Definição 2 de imputação de dados ausentes: na ausência do dado de carga viral na semana 48 (± 4 sem) por opção do médico/serviço ou não comparecimento do paciente, apenas a última observação antes da semana 48 foi levada a termo. Nota: T_0: momento de início da nova droga; sucesso: carga viral <50 cópias/ml; falha: carga viral ≥ 50 cópias/ml.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.7.1. Análise descritiva

Na análise descritiva, os valores das variáveis qualitativas foram expressos em termos de frequência absoluta e relativa. Os valores das variáveis quantitativas foram expressos através de medidas de posição (mediana e percentis 25 e 75) e amplitude (valores mínimo e máximo), apropriadas para dados de distribuição não-normal. O teste de Kolmogorov-Smirnov e a inspeção visual de histogramas de distribuição e de gráficos "Q-Q plot" foram utilizados para testar a normalidade na distribuição dos dados quantitativos. Os valores de algumas variáveis quantitativas foram agrupados em categorias clinicamente relevantes para análise estatística.

4.7.2. Análise dos fatores associados à falha terapêutica

A associação das características dos pacientes presentes na linha de base com a ocorrência de falha terapêutica após 48 semanas de iniciado o tratamento foi avaliada através de associação univariada e múltipla. Nessas análises, as características basais dos pacientes, o histórico de exposição aos ARV, o perfil genotípico e as características do esquema em uso foram tratados como variáveis explicativas e a ocorrência de falha ou sucesso terapêutico, a partir da carga viral na semana 48 de iniciado o tratamento, como variável resposta.

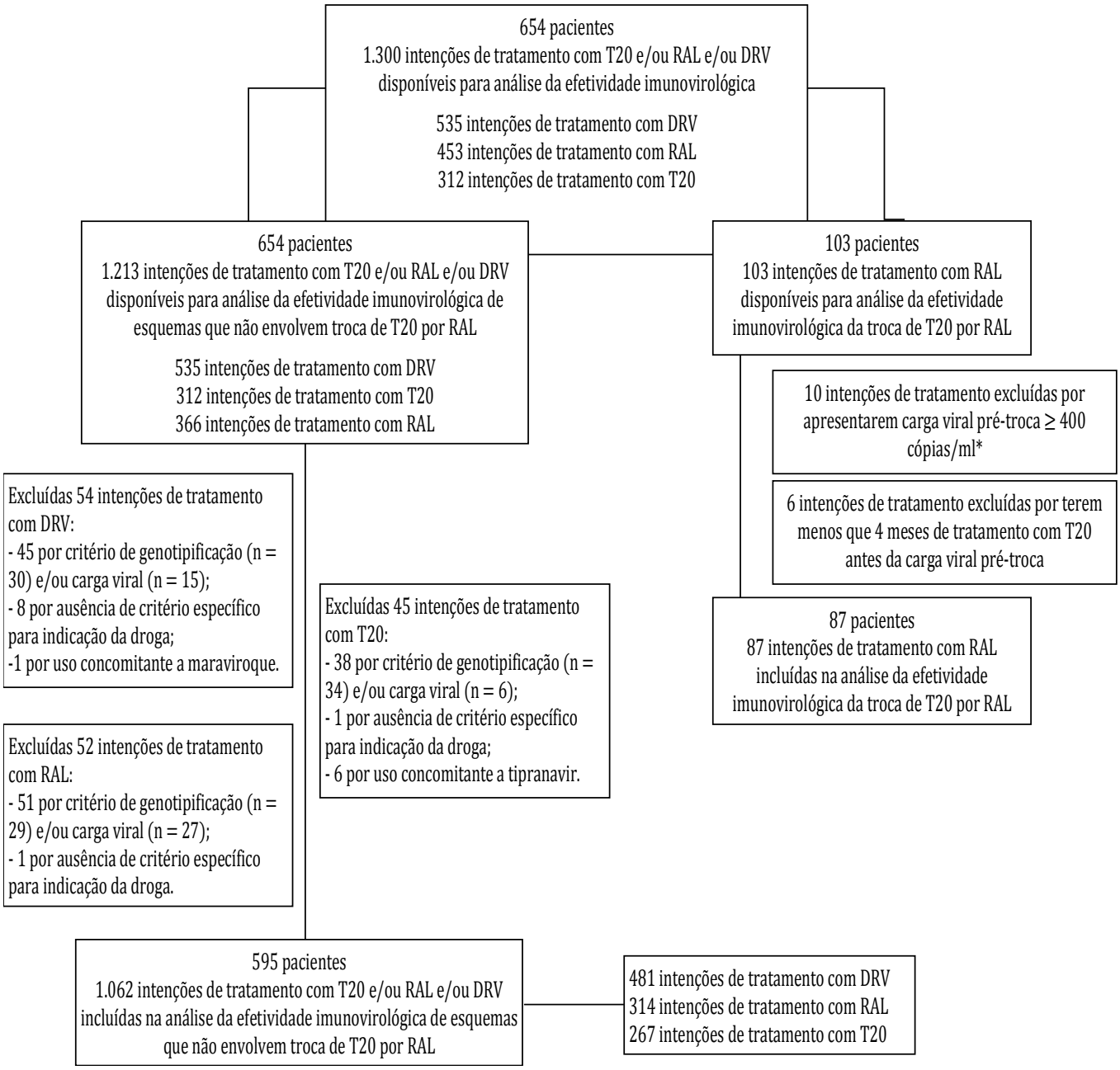
Na análise univariada de grupos não pareados, dados categóricos foram comparados utilizando-se análise de tabelas de contingência e o teste qui-quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi usado como alternativo quando o número de caselas com valor esperado menor que 5 em uma tabela de contingência foi superior a 20%. As distribuições dos valores das variáveis numéricas foram comparadas através do teste U de Mann-Whitney. As distribuições dos valores das variáveis numéricas de grupos pareados foram comparadas através do teste de Wilcoxon.

O impacto independente das variáveis explicativas na ocorrência de falha terapêutica foi identificado por meio de análise de regressão logística binária. Foram consideradas candidatas a entrar nos modelos de regressão logística todas as variáveis que na análise univariada mostraram associação com a ocorrência de falha terapêutica (i.e. CV≥50 cópias/ml) com nível de significância ≤ 0,3, escolhido para minimizar o erro tipo II na seleção de potenciais variáveis de confusão (MICKEY; GREENLAND, 1989). Variáveis com alto significado clínico (e.g., histórico de exposição aos ARVS, escore genotípico do esquema, CV e contagem de células LTCD4, etc.) foram sempre consideradas candidatas a entrar nos modelos, independentemente do seu nível de significância univariado. A construção dos modelos seguiu a estratégia de eliminação manual passo a passo de variáveis a partir dos modelos completos (i.e., com todas as variáveis candidatas), baseando-se no nível de significância e na modificação de efeitos sobre variáveis de alto significado clínico. Variáveis eliminadas numa etapa foram readmitidas em etapas subsequentes, permitindo a permanência no modelo final de variáveis com nível de significância < 0,1. Variáveis com modificação significativa de efeitos sobre variáveis com alto significado clínico também foram retidas nos modelos finais, independentemente do seu nível de significância. Para esses efeitos, modificação significativa de efeitos foi definida como a variação do nível de significância da variável > 0,1. Como as observações neste estudo podem ter sido agrupadas em centros que contribuíram com maior número de casos, violando a suposição básica de independência entre as observações, utilizou-se um estimador robusto do erro padrão dos coeficientes β que permite a correlação intragrupo, considerando cada centro como sendo um "cluster". Para a análise estatística foi utilizado o pacote Stata para Windows (versão 11.2, StataCorp, College Station, TX).

4.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi conduzido conforme as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Cada centro participante obteve aprovação do CEP local. O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) pelo parecer 177/2010.

4.9. FLUXOGRAMA DA COORTE



5. RESULTADOS

5.1. ARTIGO – 1

Running title - Effectiveness of Darunavir-Based Regimens in Brazil

Title - Virologic and Immunologic Effectiveness at 48 weeks of Darunavir-Ritonavir–Based Regimens in Treatment-Experienced Persons Living with HIV-1 Infection in Clinical Practice: a multicenter Brazilian cohort

Authors: Fernando Biscione[1], Mateus Rodrigues Westin[1,2], Karina Mota Ribeiro[1], Denize Lotufo Estevam[3], Sandra Wagner Cardoso[4], Simone de Barros Tenore[5], Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto[6], Paulo Alencastro[7] ,Theodoro A. Suffert[8] , Monica Jacques Moraes[9], Alexandre Naime Barbosa[10], Karen Mirna Loro Morejon[11], Erico Arruda[12], Jussara Silveira[13], Jose Luiz Andrade Neto[14], Dirceu Bartolomeu Greco[1], Unai Tupinambas[1]

Affiliations: [1]Medicine High School, Minas Gerais Federal University, Infectious Diseases and Tropical Medicine Postgraduate Course - Belo Horizonte - Minas Gerais; [2]Hospital Eduardo de Menezes – FHEMIG; [3]Reference Center in STD/Aids - São Paulo; [4]Evandro Chagas Clinical Research Institute - Fiocruz, Rio de Janeiro; [5]São Paulo Federal University, São Paulo; [6]Vitória Science of Health High School,Vitória; [7]Partenon Sanatorium Hospital, Porto Alegre, [8]Reference Center in STD/Aids, Porto Alegre; [9]Campinas University, Campinas; [10]Domingos Alves Meira Infectious Diseases Specialized Center, Botucatu University, Botucatu; [11]Ribeirão Preto Clinics Hospital - São Paulo University, São Paulo; [12]São José Hospital- Fortaleza; [13]Rio Grande Federal University, Rio Grande; [14]Paraná Pontifical Catholic University.

Sponsorships: Brazilian Ministry of Health, Health Surveillance Secretariat, Brazilian STD, AIDS and Viral Hepatitis Department through the Cooperation Project 914/BRA/1101 between the Brazilian government and UNESCO.

Abstract

Introduction. Published data addressing the effectiveness of DRV/r-based therapy for multi-experienced patients in developing countries are scarce. This study evaluated the 48-week virologic and immunologic effectiveness of salvage therapy based on DRV/r for the treatment of multi-drug-experienced HIV-1-infected adults in Brazil. **Material and Methods.** A multicenter retrospective cohort study was carried out with multidrug-experienced adults who were on a failing antiretroviral therapy and started a DRV/r-based salvage therapy between 2008 and 2010. The primary effectiveness endpoint was the proportion of patients with virologic success (plasma HIV-1 RNA < 50 copies/ml at week 48). **Results.** At 48 weeks, 73% of patients had HIV-RNA < 50 copies/ml and a mean increase of 108 CD4+ T-cells/µl. Higher baseline viral load, lower baseline CD4+ T-cell count, younger age, and 3 or more DRV/r-associated resistance mutations were significantly predictive of virologic failure. Concomitant use of raltegravir was strongly associated with virologic success. **Conclusion.** The use of DRV/r-based regimens for salvage therapy is an effective strategy in the clinical care setting of a developing country.

Introduction

Combined antiretroviral therapy (cART) aims at achieving long-term suppression of plasma HIV-1 RNA at levels < 50 copies/ml[1]. Viral suppression reduces morbidity and mortality, even in patients with current or previous virologic failure[2,3]. It also decreases inflammation and immune activation, thus lessening the risk of cardiovascular diseases and other end-organ damage reported in HIV-infected cohorts, and minimizes the emergence and accumulation of resistance-associated mutations (RAMs)[4-6].

Newer antiretrovirals (ARV) allow long-term virologic suppression even in multi-experienced patients, by targeting novel sites (*e.g.*, enfuvirtide, raltegravir and maraviroc) or by maintaining antiviral activity despite resistance to first-generation ARV agents (*e.g.* darunavir, tipranavir and etravirine). Ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) was safe and effective for multi-drug-experienced HIV-1 infected patients in clinical trials[7-9]. However, evidence of effectiveness in the clinical practice is scarce and comes only from developed countries[10,11]. In 2008, Brazil made DRV/r available for salvage therapy based on studies conducted in developed countries. According to the Brazilian Ministry of Health, as of August 2012, about 7,300 people living with HIV-Aids were on a DRV/r-based regimen (unpublished). However, no large scale studies evaluated the effectiveness of DRV/r-based regimens for salvage therapy in Brazil or in other developing countries.

This study evaluated the 48-week virologic and immunologic effectiveness of salvage therapy based on DRV/r for the treatment of multi-drug-experienced HIV-1-infected adults in a Brazilian clinical practice setting. It also analyzed risk factors for virologic failure.

Material and Methods

***Patients and setting*.** Patients were recruited from 14 referral centers for HIV treatment at 7 states in Southern, Southeastern and Northeastern Brazil. Eligible patients were HIV-1-infected, multidrug-experienced adults (≥ 18 years-old) on routine outpatient follow-up, who were on a failing cART and started a DRV/r-based salvage therapy between 2008 and 2010. Failing cART was defined as a patient on

regular cART and plasma HIV-1 RNA > 50 copies/ml for at least 3 months documented by 2 consecutive viral loads prior to the salvage therapy. To be considered multidrug-experienced, patients had to meet at least one of the following clinical/genotyping criteria for DRV/r use: presence of ≥ 1 major protease inhibitors (PI) RAM (according to the Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010, from the International Aids Society[12]) or previous use of unboosted PI. Patients without a genotypic resistance test performed up to 18 month before DRV/r-based therapy initiation were excluded from analysis, as well as those with previous or current use of maraviroc, vicriviroc or tipranavir, since these drugs were not available in the Brazilian Public Health Care System (the latter was approved only for pediatric use). Ethical approval for the study was obtained from the National Commission of Ethics in Research.

Study design. We conducted a multicenter retrospective cohort study. All data were retrieved through clinical chart review using standardized data extraction forms that were provided to all participating centers. Demographic information, ARV and genotyping history, clinical features, and laboratory data (viral load and CD4+ T-cell counts) before and up to 48 weeks after initiation of salvage therapy based on DRV/r were extracted. A validated genotypic susceptibility score (GSS) was used to estimate the number of active drugs in the ARV regimens[13,14]. According to the Brazilian genotypic interpretation algorithm[15], the assigned drug-specific GSS was 1.0 for ARVs for which HIV-1 was predicted to be fully susceptible, 0 for ARVs predicted to be fully inactive, and 0.5 was assigned to ARVs predicted to have intermediate levels of antiviral activity. A drug-specific GSS of 1.0 was assigned to enfuvirtide and raltegravir for patients who were naive to these drugs. The regimen genotypic susceptibility score (rGSS) was calculated by adding-up all drug-specific GSS of the baseline regimen.

Study endpoints. The primary effectiveness endpoint was the proportion of patients with virologic success, defined as a plasma HIV-1 RNA level < 50 copies/ml at week 48 (± 4) after DRV/r-based regimen initiation. Secondary endpoints were changes from baseline in CD4+ T-cell counts, the proportion of patients who experienced Aids-defining clinical events or death, and the proportion of patients who discontinued the DRV/r-based salvage therapy. Analyses were conducted on an intent-to-treat basis applied to observational studies[16]. According to this approach,

the following situations were considered treatment failures whenever they occurred before week 52: patient death for any cause; DRV/r withdrawal for any cause; or changes in the optimized backbone therapy resulting in higher antiviral activity. For the virologic endpoint, these patients were counted as virologic failures. For the immunological endpoint, these patients had their pre-treatment CD4+ T-cell count carried forward, which amounted to considering the change from baseline CD4+ T-cell count as being zero. For all other situations with missing viral load and/or CD4+ T-cell count at week 48 (± 4), two strategies for data analysis were adopted. According to strategy 1, the first available information after week 52 was carried backward and, when the latter was unavailable, the last observation before week 44 was carried forward. In strategy 2, the last observation before week 44 was carried forward and any available information after week 52 was ignored.

Statistical analysis. In the descriptive analysis, values of qualitative variables were expressed in terms of absolute and relative frequencies, and values of numerical variables were expressed as medians and interquartile ranges. Differences in the distribution of numerical variables between baseline and week 48 (± 4) were analyzed by the Wilcoxon test. In univariate analysis of unmatched groups, categorical data were compared using analysis of contingency tables and the chi-square test; numerical variables were compared using the Mann-Whitney U test. Multiple analysis of factors associated with virologic failure was conducted using logistic regression models with backward manual elimination of variables. Candidate variables were those which showed an association with virologic failure with a *p*-value ≤ 0.3 in the univariate analysis, as well as those with high clinical relevance, irrespective of their statistical significance. Analysis took into account the possibility of data clustering within study centers, which would violate the assumption of independence between observations. Accordingly, we relaxed the independence assumption by using a clustered robust estimator of the standard error of the β coefficients that allows for intragroup correlation, with each center being a cluster. Because of concerns about the sparse nature of our data, goodness-of-fit testing of logistic regression models was conducted using the Goflogit macro[17]. All *p*-values were two-sided, with values less than 0.05 considered statistically significant. Statistical analyses were performed with Stata for Windows (version 11.2, StataCorp, College Station, TX).

Results

Patients. 536 multidrug-experienced patients who started a DRV/r-based salvage therapy between 2008 and 2010 were identified; 39 were excluded because they did not meet inclusion criteria for DRV/r use; 15 were not on a failing cART; and one was excluded due to previous use of maraviroc. Baseline characteristics of the remaining 481 patients eligible for analysis are shown in Table 1. Most were male (72.8%) and the median age was 44.1 years. Median baseline CD4+ T-cell count was 207 cells/μl. Previous use of AZT monotherapy, dual therapy (mostly with AZT plus ddI) and unboosted PI was common.

Table 2 reports the genotypic profile of patients and characteristics of DRV/r-containing regimens at baseline. The median of major PI-RAMs was 3 and about one third had at least two RAMs to DRV/r. DRV/r-containing regimens included ≥ 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (97.7%), first generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors (13.9%), etravirine (7.9%), enfuvirtide (36.4%) and raltegravir (52.2%).

Study endpoints. The proportions of patients with virologic success (plasma HIV-1 RNA < 50 copies/ml at week 48 ± 4) were, respectively, 72.6% (95% CI = 68.3 - 76.5%) and 73.2%, (95% CI = 69.0 - 77.1%) according to strategies 1 and 2 for handling of missing data. For strategy 1, 42% of patients had a viral load available after week 52 carried backward and 17% had a viral load available before week 44 carried forward; 50% of the latter were from week 36 or after. For strategy 2, 57% of patients had a viral load available before week 44 carried forward; 72% of them were from week 36 or after. Over time, the proportion of patients with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/ml remained stable at about 60-70% (not shown).

Patients experienced a significant gain in CD4+ T-cell count. At week 48, mean increases from baseline were, respectively, 121 (95% CI = 108 - 133) and 108 (95% CI = 96 - 120) cells/μl, according to the aforementioned strategies 1 and 2 (both *p*-values < 0.001). Overall, 14 (2.9%) patients were diagnosed with 18 AIDS-defining events before week 52: *Candida* esophagitis (n = 5), *Pneumocystis* pneumonia (n = 4), *Cryptococcus* meningoencephalitis (n = 2), and one case each of *Cytomegalovirus* retinitis, *Toxoplasma gondii* encephalitis, non-Hodgkin lymphoma, recurrent

pneumonia, pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and disseminated tuberculosis. Non-AIDS-defining conditions included bacterial pneumonia (n = 3) and visceral leishmaniasis (n = 1). Up to week 52, three patients died (0.6%) and four patients (0.8%) withdrew DRV/r: one to avoid drug interaction with rifampin, prescribed for confirmed extrapulmonary tuberculosis, and three due to intolerance or adverse effects.

Table 3 shows the results of multiple logistic regression models for virologic failure at week 48. Higher baseline viral load, lower baseline CD4+ T-cell count, younger age, and 3 or more DRV/r-RAMs were significantly predictive of virologic failure. Patients with a raltegravir-containing regimen had roughly 60% less chance of virologic failure. Longer time since CD4+ T-cell count nadir and longer time since diagnosis of HIV infection were also associated with virologic failure, although less consistently.

Discussion

DRV/r was approved for clinical use by the Food and Drug Administration in June 2006. International studies have shown that DRV/r-based ART improves life expectancy and reduces the rate of disease progression compared with currently available PI-based therapy, leading to higher quality-adjusted life expectancy and to cost savings in non-ARV-related cost categories[18-21]. In Brazil, it is available for salvage therapy of treatment-experienced patients since 2008, based on efficacy data from clinical trials conducted in developed countries. The current study is the first Brazilian multicenter cohort to evaluate the effectiveness of DRV/r-based regimen for salvage therapy in diverse clinical settings.

Our patients were highly experienced to ARV regimens, including use of unboosted PIs, AZT monotherapy and/or dual therapy, factors highly associated to virologic failure in previous studies[22,23]. As compared to data reported in the POWER trials, our patients had more advanced disease (CDC group C 69.4% vs. 36%), a similar proportion of 3 or more primary PI-RAMs (around 50%) and a lower proportion of 3 or more DRV-RAMs (13.1% vs. 22%)[24]. In contrast to the frequent use of raltegravir in the optimized backbone therapy (52.2%), enfuvirtide and etravirine were prescribed less frequently in our study population (36.4% and 7.9%,

respectively). The use of enfuvirtide is declining in Brazil since the Brazilian government issued a recommendation for switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients, based on data of the open-label EASIER ANRS 138 trial[25]. Etravirine, on the other hand, became available in Brazil in 2010, so its use is still not widespread.

The rate of virologic success was around 73% at week 48, similar to the efficacy reported in clinical trials (POWER and BENCHMRK)[9,26] as well as to the effectiveness observed in some cohorts in developed countries[10,11]. In agreement with the high rate of virologic success, immunologic response was also significant, with a mean CD4+ T-cell count gain from baseline of 121 cells/µl (95% CI = 108 - 133) (strategy 1) and 108 cells/µl (95% CI = 96 - 120) (strategy 2), similar to the POWER trials (102 cells/µl).[23]

As expected, in the multiple logistic regression analysis, concurrent use of raltegravir was strongly associated with a favorable virologic outcome. A synergistic effect of novel ARV agents was shown in the BENCHMRK clinical trials, where raltegravir and DRV/r coadministration improved virologic outcomes. In this trial, HIV-1 RNA levels < 50 copies/ml were achieved at 48 weeks in 47% of recipients of DRV/r plus optimized backbone therapy, as compared to 69% of patients who received raltegravir and DRV/r plus optimized backbone therapy[26]. Interestingly, the aforementioned effect was not observed with concurrent use of enfuvirtide in our study, as was shown in the BENCHMRK study[26].

Elderly individuals are more likely to have a longer duration of HIV infection and more comorbidities as compared to younger patients. Despite this, it is remarkable that, in our multiple logistic regression models, older patients exhibited lower risk of virologic failure than younger patients. The more likely explanation for this finding is a higher treatment adherence among the elderly. Some authors showed that older patients exhibit better adherence to cART than younger patients and have a lower risk of virologic rebound[27]. On the other hand, in line with the results of the pooled analysis of POWER 1, 2 and 3[28], higher baseline viral load and 3 or more DRV/r-RAMs were factors associated with treatment failure in our final models.

The results of this study must be interpreted within the context of its limitations. As an observational study, some unmeasured confounders related or not to antiretroviral regimen selection may have affected the results of the study.

Furthermore, the results may only identify associations, not causality. One of the main limitations of our study was the lack of some endpoint data (*i.e.* viral load and CD4 + T-cell count at week 48). Missing outcome data is a common problem in clinical research, even in randomized controlled trials and especially in observational studies with extended follow-up[29]. In studies in which all efforts to avoid missing data have failed, four different types of adjustment methods for analysis may be used: complete-case analysis, single imputation methods, estimating-equation methods, and methods based on a statistical model.[29,30] However, there is no consensus about the best method for handling missing data in clinical studies.[30,31] This is because all these methods are based on assumptions that, although may be scientifically plausible, are always empirically unverifiable.[30] Thus, in the presence of missing data, there is consensus that sensitivity analyses should be conducted to assess the robustness of the findings to plausible alternative assumptions about the missing data mechanism.[30,32] In our study, we conducted sensitivity analysis by comparing two strategies for handling of missing data (see Methods) and found the virologic success rates, mean change in CD4+ T-cell count, and risk factors for virologic failure to be quite robust. We confidently conclude, therefore, that our conclusions were not highly sensible to the missingness assumptions. Another limitation of this study was that, unfortunately, we could not assess adherence to ARVs in our patient population.

This study suggests that the use of DRV/r-based regimens for salvage therapy is an effective strategy in the clinical care setting of a developing country. Our results reinforce the position of DRV/r, preferentially associated with raltegravir, as a pivotal ARV for salvage therapies in highly-experienced HIV-infected patients. Likewise, this study strengthens the efforts of the Brazilian Ministry of Health to continuously expand access to newer ARVs for patients with multidrug-resistant HIV-1 infection.

Table 1. Demographic, clinical and immunovirological features of patients at baseline

Characteristic	Values[a]
Age (years)	44.1 (39.3 - 49.5)
Male sex, N (%)	350 (72.8)
Time since diagnosis of HIV infection (years)	12.1 (10.1 - 14.3)
CDC HIV infection clinical stage, N (%)	
A	65 (13.5)
B	82 (17.1)
C	334 (69.4)
Number of prior antiretroviral regimens	6 (4 - 8)
Length of prior antiretroviral therapy (years)	10.6 (8.8 - 12.3)
Prior use of zidovudine monotherapy, N (%)	95 (19.8)
Prior use of dual therapy, N (%)	245 (50.9)
Use of unboosted PI-based therapy, N (%)	436 (90.6)
Length of unboosted PI-based therapy (years)	3.1 (1.7 - 4.8)
Length of PI-based therapy (years)	8.6 (6.2 - 10.5)
Time since last genotyping test (months)	4.1 (1.8 - 7.1)
CD4+ T-cell count nadir (cells/µl)	80 (27 - 173)
Time since CD4+ T-cell count nadir (years)	5.5 (1.0 - 10.3)
Highest HIV-1 plasma viral load (log_{10} copies/ml)	5.3 (4.8 - 5.6)
Time since highest HIV-1 plasma viral load (years)	5.2 (1.7 - 8.6)
Baseline CD4+ T-cell count (cells/µl)	207 (84 - 362)
Baseline HIV-1 plasma viral load (log_{10} copies/ml)	4.3 (3.8 - 4.9)

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; **PI**, protease inhibitors; [a]Values are medians (interquartile range), unless indicated otherwise

Table 2. Genotypic features of patients at baseline and characteristics of darunavir/ritonavir-containing regimens

Characteristic	Values[a]
Number of NRTI resistance mutations, median (IQR)	5 (4 - 5)
Number of TAMs, median (IQR)	3 (2 - 4)
Number of primary PI resistance mutations, median (IQR)	3 (2 - 4)
Number of darunavir resistance mutations	
0 - 1	325 (67.6)
2	92 (19.1)
≥3	64 (13.1)
rGSS (including DRV/r)[b]	
≤ 2	126 (26.2)
> 2 and ≤ 3	282 (58.6)
> 3	73 (15.2)
rGSS (optimized background therapy)[b]	
≤ 1	105 (21.8)
> 1 and ≤ 2	288 (59.9)
> 2	88 (18.3)
Number of antiretroviral drugs[b]	
3	27 (5.6)
4	268 (55.7)
5 or 6	186 (38.7)
Number of NRTI[b]	
0 or 1	11 (2.3)
2	326 (67.8)
3	144 (29.9)
Use of first-generation NNRTI[b]	67 (13.9)
Use of etravirine[b]	38 (7.9)
Use of enfuvirtide[b]	175 (36.4)
Use of raltegravir[b]	251 (52.2)

NNRTI, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; **NRTI**, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; **PI**, protease inhibitors; **rGSS**, regimen genotypic susceptibility score; **TAM**, thymidine analog mutations; **IQR**, interquartile range; **DRV/r**, darunavir/ritonavir; [a]Values are numbers (%), unless indicated otherwise; [b]In DRV/r-containing regimen

Table 3. Multiple logistic regression analysis of factors associated with virologic failure at week 48

	Strategy 1[a]		Strategy 2[a]	
Variable	**OR (95% CI)**	***p*-value**	**OR (95% CI)**	***p*-value**
Baseline viral load (ref: ≤ 50,000 copies/ml)				
> 50,000 and ≤ 100,000 copies/ml	1.45 (0.73-2.89)	0.290	0.99 (0.50-1.98)	0.982
> 100,000 copies/ml	2.46 (1.12-5.43)	0.026	2.65 (1.49-4.70)	0.001
Baseline CD4+ T-cell count > 100 cells/µl	0.42 (0.30-0.60)	<0.001	0.50 (0.34-0.73)	<0.001
Number of darunavir resistance mutations (ref: 0 or 1)				
2	0.84 (0.51-1.39)	0.495	1.08 (0.64-1.85)	0.766
≥3	1.70 (1.03-2.81)	0.039	1.97 (1.25-3.13)	0.004
Raltegravir-containing regimen	0.42 (0.27-0.67)	<0.001	0.38 (0.24-0.60)	<0.001
Age > 60 years	0.37 (0.16-0.88)	0.024	NA	NA
Age (per year)	NA	NA	0.97 (0.95-0.99)	0.009
Time since CD4+ T-cell count nadir > 5 years	1.32 (1.03-1.71)	0.031	NA	NA
Time since diagnosis of HIV infection (per year)	1.04 (1.00-1.09)	0.045	NA	NA
Intercept	...	0.009	...	0.098

[a]Strategies for handling of missing data (see Methods for definitions); **OR**, odds ratio; **CI**, confidence interval; **NA**, not applicable

p-values for goodness-of-fit tests (strategy 1 and 2, respectively): IM-diagonal = 0.73/0.59; Copas = 0.95/0.93; deviance = 0.23/0.17; Osius & Rojek = 0.84/0.76; McCullagh = 0.70/0.51; Farrington = 0.73/0.33

References

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HlV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 2012 [online]. Available from URL: http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf [Accessed 2012 Aug 14].

2. Deeks SG, Gange SJ, Kitahata MM, et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. Clin Infect Dis 2009;48:1582-1590.

3. Reekie J, Gatell JM, Yust I, et al. Fatal and nonfatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1-positive individuals with high CD4 cell counts according to viral load strata. AIDS 2011;25:2259-2268.

4. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: the ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. J Am Coll Cardiol 2008;52:569-576.

5. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 2008;5:e203.

6. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. AIDS 2009;23:929-939.

7. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, et al. Efficacy and safety of TMC 114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS 2007;21:395-402.

8. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC 114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. AIDS 2007;21:F11-18.

9. Molina JM, Cohen C, Katlama C, et al. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46:24-31.

10. McKinnell JA, Lin HY, Nevin CN, et al. Early virologic suppression with three-class experienced patients: 24-week effectiveness in the darunavir outcomes study. AIDS 2009;23:1539-1546.

11. Willig JH, Aban I, Nevin CR, et al. Darunavir outcomes study: comparative effectiveness of virologic suppression, regimen durability, and discontinuation reasons for three-class experienced patients at 48 weeks. AIDS Res Hum Retroviruses 2010;26:1279-1285.

12. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010, from the International Aids Society. Top HIV Med 2010;18 (suppl 5):156-163.

13. Young J, Scherrer AU, Günthard HF, et al. Efficacy, tolerability and risk factors for virologic failure of darunavir-based therapy for treatment-experienced HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med 2011;12:299-307.

14. Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. J Infect Dis 2009;200:453-463.

15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Algoritmo brasileiro de genotipagem: versão 12, 2012. Avaiable on: http://algoritmo.aids.gov.br/atualizacao_algoritmo/site. Accessed at 10 jul. 2012.

16. Hernan MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. Epidemiology 2008;19:766-779.

17. Kuss O. Global goodness-of-fit tests in logistic regression with sparse data. Stat Med 2002;21:3789-3801.

18. Moeremans K, Annemans L, Lothgren M, et al. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in protease inhibitor-experienced, HIV-1-infected adults in Belgium, Italy, Sweden and the UK. Pharmacoeconomics 2010;28 Suppl. 1:107-128.

19. Moeremans K, Hemmett L, Hjelmgren J, et al. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in treatment-experienced, lopinavir-naive, protease inhibitor-resistant, HIV-infected adults in Belgium, Italy, Sweden and the UK. Pharmacoeconomics 2010; 28 Suppl. 1:147-167.

20. Mauskopf J, Brogan A, Martin S, et al. Cost effectiveness of darunavir/ritonavir in highly treatment-experienced, HIV-1-infected adults in the USA. Pharmacoeconomics 2010;28 Suppl. 1:83-105.

21. Mauskopf J, Annemans L, Hill AM, et al. A Review of economic evaluations of darunavir boosted by low-dose ritonavir in treatment-experienced persons living with HIV infection. Pharmacoeconomics 2010;28 Suppl. 1:1-16.

22. Bansi L, Sabin C, Delpech V, Hill T, Fisher M, Walsh J, Chadborn T, Easterbrook P, Gilson R, Johnson M, Porter K, Anderson J, Gompels M, Leen C, Aiswoth J, Orkin C, Nelson M, Rice B, Philips A. Trends over calendar time in antiretroviral treatment success and failure in HIV clinic populations. **HIV MED** 2010;11:432-438.

23. Napravnik S, Keys JR, Quinlivan B, Wohl DA, Mikeal OV, Eron JJ Jr. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. AIDS 2007;21:825-834.

24. Clotet B, Bellos N, Molina, JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, Wöhrmann A, Katlama C, Wilkin T, Haubrich R, Cohen C, Farthing C, Jayaweera D, Markowitz M, Ruane P, Spinosa-Guzman S, Lefebvre E. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. Lancet 2007;369:1169-1178.

25. Gallien S, Braun J, Delaugerre C, et al. Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANS 138 trial. J. Antimicrob Chemother 2011;66:2099-2106.

26. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 359:355-365.

27. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2007;167:684-691.

28. Arastéh K, Yeni P, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. Antivir Ther 2009;14:859-864.

29. Wood AM, White IR, Thompson SG. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. Clin Trials 2004;1:368-376.

30. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Engl J Med. 2012; 367:1355-1360.

31. Huson LW, Chung J, Salgo M. Missing data imputation in two phase III trials treating HIV1 infection. J Biopharm Stat 2007;17:159-172.

32. Kenward MG, Carpenter J. Multiple imputation: current perspectives. Stat Methods Med Res. 2007;16:199-2

5.2. ARTIGO – 2

Running Title: Effectiveness of switching from enfuvirtide to raltegravir

Title: Effectiveness at 48 weeks of switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients in a Brazilian cohort

Authors: Mateus Rodrigues Westin[1,2], Fernando Biscione[1], Karina Mota Ribeiro[1], Dirceu Bartolomeu Greco[1], Unaí Tupinambás[1]

Affiliations: [1]Minas Gerais Federal University School of Medicine, Belo Horizonte, Brazil; [2] FHEMIG – Fundação Hospitalar de Minas Gerais

Sponsorships: Brazilian Ministry of Health, Health Surveillance Secretariat, Brazilian STD, AIDS and Viral Hepatitis Department through the Cooperation Project 914/BRA/1101 between the Brazilian government and UNESCO.

Abstract

The effectiveness of switching from enfuvirtide to raltegravir in HIV-1-infected patients on a suppressive antiretroviral regimen has been poorly studied in the clinical practice of developing countries. We conducted a multicenter retrospective cohort study in HIV-1-infected, multidrug-experienced adults (≥18 years-old) with plasma HIV-1-RNA <400 copies/ml for at least 4 months on an enfuvirtide-containing therapy between 2005 and 2010, in whom the attending physician switched from enfuvirtide to raltegravir. Effectiveness endpoints were measured at week 48 after switch. Analyses were conducted on an intent-to-treat basis and two strategies for handling missing outcome data were used (hereafter, strategies 1 and 2). Overall, 87 patients were eligible for analysis. At baseline, median CD4+T-cell count was 400 cells/μl and 91.9% patients had <50 HIV-1-RNA copies/ml. At week 48, the proportion of patients with plasma HIV-1-RNA <50 and <400 copies/ml were, respectively, 86.2% (95%CI= 77.1 ; 92.7%) and 88.5% (95%CI= 79.9 ; 94.3%) (strategies 1 and 2) and 89.7% (95%CI= 81.3 ; 95.2%) and 90.8% (95%CI= 82.7 ; 95.9%) (strategies 1 and 2). This was a -10.3% (95%CI= -2.8 ; -17.9%) and -9.2% (95%CI= -2 ; -16.4%) difference from baseline in the proportion of patients with plasma HIV-1-RNA <400 copies/ml. Median increase in CD4+T-cell counts was 41 and 64 cells/μl (p<0.001) (strategies 1 and 2). No patient withdrew raltegravir or developed opportunistic infections, but one was diagnosed with HIV-related dementia. In conclusion, switching from enfuvirtide to raltegravir in patients on a virologically suppressive regimen is an effective strategy even in a Brazilian clinical setting.

Keywords: switch, raltegravir, enfuvirtide**,** multidrug-resistant HIV-1, antiretroviral therapy

Introduction

In recent years, pilot studies reported that switching from enfuvirtide to raltegravir, in patients on a suppressive antiretroviral regimen, could be a reasonable and successful alternative for keeping undetectable viral loads for several months on a fully oral regimen[1-4]. These studies gave rise to the open-label EASIER ANRS 138 trial, in which 170 patients with multidrug-resistant HIV infection and plasma HIV-1 RNA < 400 copies/ml on an enfuvirtide-based regimen were randomized to maintain their regimen or to switch from enfuvirtide to raltegravir. At week 48, the proportion of patients with plasma HIV-1-RNA < 50 copies/ml was 90%, not significantly different from baseline and median CD4+ T-cell counts remained stable during follow-up[5]. Moreover, other studies have shown improvement in quality of life of patients who switched from enfuvirtide to raltegravir[6,7].

Brazil provides universal access and free-of-charge antiretroviral treatment. Enfuvirtide is available in Brazil since 2004 for salvage therapy and, in 2010, the Brazilian government issued a recommendation advising physicians to switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients[8], considering the high cost and frequent injection-site reactions of enfuvirtide as well as the emerging evidence from developed countries showing the efficacy and safety of switching. However, evidence that this strategy is effective outside the controlled conditions of a randomized trial and in developing countries is scanty. In this context, the aim of our study was to evaluate, in a clinical setting of a developing country, the 48-week immunologic and virologic effectiveness of switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients with multidrug-resistant HIV infection.

Material and Methods

A multicenter retrospective cohort study was conducted with patients recruited from 14 referral centers for HIV treatment at 7 states in Brazil, distributed as follows: Southeastern region (3 centers in Minas Gerais state, n = 11; 5 centers in São Paulo state, n = 65; 1 center in Rio de Janeiro state, n = 1; and 1

center in Vitória state, n = 3), Southern region (3 centers in Rio Grande do Sul state, n = 5), and Northeastern region (1 center in Ceará state, n = 2). Eligible patients were HIV-1-infected, multidrug-experienced adults (≥ 18 years-old) on routine outpatient follow-up, with plasma HIV-1 RNA < 400 copies/ml for at least 4 months on an enfuvirtide-containing therapy between 2005 and 2010, in whom the attending physician switched from enfuvirtide to raltegravir as a simplification strategy or due to intolerance. To be eligible for analysis, no other change in the optimized background therapy (OBT) was allowed. All data were retrieved through clinical chart review using standardized data extraction forms that were provided to all participating centers. Drug resistance mutations were identified and classified according to IAS-USA panel, updated in 2010[9]. A validated genotypic susceptibility score (GSS) was used to estimate the number of active drugs in the antiretroviral regimens[10-12].

The primary effectiveness endpoint was the proportion of patients with plasma HIV-1-RNA < 50 copies/ml at week 48 (± 4) after switch. Secondary endpoints were the proportion of patients with plasma HIV-1-RNA < 400 copies/ml, the median change in CD4+ T-cell count from baseline, the proportion of patients who experienced AIDS-defining clinical events or death and the proportion of patients who withdrew raltegravir. Analyses were conducted on an intent-to-treat basis applied to observational studies.[13] According to this approach, the following situations were considered treatment failures whenever they occurred before week 52: patient death for any cause; raltegravir withdrawal for any cause or changes in the OBT resulting in higher antiviral activity. For the virologic endpoints, these patients were counted as virologic failures. For the immunological endpoint, these patients had their pre-treatment CD4+ T-cell count carried forward, which amounted to considering the change from baseline CD4+ T-cell count as being zero. For all other situations with missing viral load and/or CD4+ T-cell count at week 48 (± 4), two strategies for data analysis were adopted. According to strategy 1, the first available information after week 52 which did not exceed 24 weeks was carried backward and, when the latter was unavailable, the last observation before week 44 was carried forward. In strategy 2, the last observation before week 44, with no lower limit, was carried forward and any available information after week 52 was ignored. Matched-pairs comparisons

between baseline and week 48 were made with the Wilcoxon's signed-rank test for numerical data and with the exact McNemar's test for categorical data. All comparisons were made with a 2-sided α of 0.05. Statistical analyses were performed with Stata for Windows (version 11.2, StataCorp, College Station, TX). Ethical approval for the study was obtained from the National Commission of Ethics in Research.

Results

Overall, 103 patients that switched from enfuvirtide to raltegravir were identified. Sixteen patients were excluded from analysis: 10 because their plasma HIV-1-RNA was above 400 copies/ml at the time of switch and 6 because switch was made with less than 4 months of treatment with enfuvirtide. For the 87 patients that remained in the analysis, median length of enfuvirtide use before switch was 1.6 years (percentile 25-75 = 1.1 ; 2.6). Tables 1 and 2 summarize baseline characteristics of patients and antiretroviral regimen. Up to week 52 after switch, one patient had enfuvirtide reintroduced for treatment intensification and two patients were lost to follow-up. Two patients (2.3%) died. According to our intent-to-treat approach to data analysis, all five patients were considered treatment failures. Four patients with undetectable plasma viral load at baseline had HIV-1-RNA > 50 copies/ml at week 48 (± 4), two of them being > 400 copies/ml. No patient withdrew raltegravir or experienced opportunistic infections, but one was diagnosed with HIV-related dementia. Table 3 summarizes virologic and immunologic outcomes at week 48 (± 4). The proportions of patients with HIV-1-RNA < 50 copies/ml at week 48 (± 4) were 86.2% (95% CI = 77.1 ; 92.7%) and 88.5% (95% CI = 79.9 ; 94.3%), respectively, according to strategies 1 and 2 for handling of missing data. This was a nonstatistically significant reduction from baseline. The proportions of patients with plasma HIV-1-RNA < 400 copies/ml were 89.7% (95% CI = 81.3 ; 95.2%) and 90.8% (95% CI = 82.7 ; 95.9%), respectively, which represented a -10.3% (95% CI = -2.8 ; -17.9%) and -9.2% (95% CI = -2 ; -16.4%) difference from baseline. For strategy 1, 39.1% of patients had a viral load available after week 52 carried backward and 28.7% had a viral load available before week 44 carried forward; 48% of the latter were from

week 36 or after. For strategy 2, 66.7% of patients had a viral load available before week 44 carried forward; 63.8% of them were from week 36 or after. According to strategies 1 and 2 for handling of missing data, at week 48 the median CD4+ T-cell counts were +41 and +64 cells/ml higher than baseline (400 cells/ml), respectively, a small but statistically significant increase from baseline. In a subgroup analysis, there were no significant differences in virologic outcomes between patients with a baseline GSS < 3 and those with a GSS ≥ 3. However, the median increase in CD4+ T-cell count was significantly higher among patients with a GSS ≥ 3 (Table 3). Interestingly, patients with GSS ≥ 3 had a lower median CD4+ T-cell count at baseline (352 cells/ml) than patients with GSS < 3 (404 cells/ml).

Discussion

Comparing the baseline characteristics of our study patients with those of the EASIER ANRS 138 randomized trial[5], a lower proportion of our patients were men (73.6% vs. 85%) and the median length of prior antiretroviral therapy was shorter (12.1 vs. 13.6 years). Our patients had used enfuvirtide for a shorter period before switch (median of 1.6 vs. 2.3 years). Both cohorts, however, were similar regarding median age (45.6 vs. 47.9 years-old), median baseline CD4+ T-cell count (400 vs. 393 cells/µl) and hepatitis C virus coinfection (5.7% vs. 6%). In both studies, nearly 98% of patients received at least three antiretroviral drugs in addition to raltegravir at baseline, although the proportion of patients with a GSS ≥ 1 in the OBT was higher in our cohort (95.4% vs. 86.4%). Thus, despite methodological differences, it is possible to outline some comparisons of primary outcomes between both studies. In our study, according to strategies 1 and 2 for handling of missing data, the proportions of patients with plasma HIV viral load < 50 copies/ml at week 48 were 86.2% and 88.5%, very similar to the rate observed in the EASIER ANRS trial (90%)[5]. Of note, in the present study, median CD4+ T-cell counts at week 48 were +41 and +64 cells/ml higher than baseline, respectively, slightly higher than the +23 cells/ml gain observed in the immediate arm of the EASIER study[5].

Viral suppression is the goal of any antiretroviral treatment, even in salvage therapy. It is also necessary to contain the evolution of drug resistance, reduce

viral transmission, including transmitted drug resistance, and minimize chronic immune activation, aiming at decreasing morbidity and mortality. Globally, one of the most urgent and difficult tasks is how to provide access to treatment based on novel and expensive antiretroviral agents for the increasing number of patients with virologic failure that are heavily treatment-experienced, especially in resource-limited settings. Moreover, for patients who have already achieved viral suppression, different strategies with novel agents may be used to simplify the schedule, to lower costs and to reduce adverse events[14]. This study shows that patients with multidrug-resistant HIV-1 infection receiving enfuvirtide as part of a virologically suppressive regimen for at least four months, even in real practice conditions, may be successfully switched to raltegravir. Thus, our results, obtained in a developing country with different regional conditions, confirm and enhance results from previous observational studies from developed countries[1-5] advocating for this switch.

In the Brazilian clinical practice, patient acceptance is confirmed by the increasing number of patients that switched from enfuvirtide to raltegravir since the technical recommendation was issued by the Brazilian Ministry of Health in 2010[8], leading to substantial annual cost savings for the healthcare budgets (Brazilian Ministry of Health, unpublished). As of August 2012, almost 7,500 patients were on a raltegravir-based regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection in Brazil (Brazilian Ministry of Health, unpublished). In the context of a developing country such as Brazil, the benefits discussed above may also be important for the sustainability of universal access. A meta-analysis evaluated antiretroviral treatment programs in resource-poor countries and concluded that they had efficacy rates similar to those observed in developed countries. Most importantly, this meta-analysis showed that the provision of medications free of charge to the patient is associated with a significantly increased probability of virologic suppression during the first year of HAART.[15]

The results of this study must be interpreted within the context of its limitations. As an observational study, unmeasured confounders may have affected the results of the study. The lack of information about treatment adherence is also a potential limitation. A median time span of 2.1 months (percentiles 25-75 = 1.1 ; 3.2) elapsed between baseline plasma HIV-1 viral load/CD4+-T-cell measurement

and raltegravir initiation, which may have impaired the representativeness of baseline imunovirologic data. The main limitation, however, was the lack of some endpoint data (*i.e.* viral load and CD4 + T-cell count at week 48). Missing outcome data is a common problem in clinical research, even in randomized controlled trials and especially in observational studies with extended follow-up[16]. In studies in which all efforts to avoid missing data have failed, four different types of adjustment methods for analysis may be used: complete-case analysis, single imputation methods, estimating-equation methods, and methods based on a statistical model.[16,17] Inasmuch as there is no consensus about the best method for handling missing data in clinical studies, sensitivity analyses should be conducted to assess the robustness of the findings to plausible alternative assumptions about the missing data mechanism.[17, 18] In our study, we conducted sensitivity analysis by comparing two strategies for handling of missing data and found the virologic and immunologic outcomes to be quite robust (Table 3). We confidently argue, therefore, that our conclusions were not highly sensitive to the missingness assumptions.

In conclusion, this multicenter study shows that the efficacy reported in randomized trials of switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically-suppressed patients is similar to the efficiency observed in the Brazilian clinical practice, further supporting the current strategy of the Brazilian Ministry of Health.

Table 1. Baseline characteristics of study patients

Caracteristic	Values[a]
Number of patients	87
Age (years)	45.6 (40.2 - 51.9)
Male sex, N (%)	64 (73.6)
Time since diagnosis of HIV infection (years)	13.6 (11.4 - 16.4)
CDC HIV infection clinical stage, N(%)	
A	10 (11.5)
B	8 (9.2)
C	69 (79.3)
Hepatitis B virus infection, N (%)	3 (3.5)
Hepatitis C virus infection, N (%)	5 (5.7)
Length of prior antiretroviral therapy (years)	12.1 (10.1 - 13.8)
Number of prior antiretroviral regimens	7 (6 - 9)
Prior use of zidovudine monotherapy, N (%)	28 (32.2)
Prior use of dual therapy, N (%)	45 (51.7)
Use of unboosted PI-based therapy, N (%)	80 (91.9)
Length of unboosted PI-based therapy (years)	3 (1.9 - 5.1)
CD4+ T-cell count nadir (cells/µl)	76 (31 - 142)
Highest HIV-1 plasma viral load (log_{10} copies/ml)	5.2 (4.7 - 5.6)
Baseline CD4+ T-cell count (cells/µl)	400 (292 - 579)
Baseline HIV-1 plasma viral load, N (%)	
< 50 copies/ml	80 (91.9)
≥ 50 and < 400 copies/ml	7 (8.1)

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; **PI**, protease inhibitors

[a] Values are median (percentile 25-75), unless indicated otherwise

Table 2. Characteristics of baseline antiretroviral regimen

Variable	N (%)
GSS of the optimized background regimen[a]	
< 1	.. (0)
≥ 1 and < 2	4 (4.6)
≥ 2 and < 3	48 (55.2)
≥ 3	35 (44.2)
Number of antiretroviral drugs	
3	1 (1.1)
4	50 (57.5)
5 or 6	36 (41.4)
Number of NRTI	
1	3 (3.4)
2	61 (70.1)
3	23 (26.4)
Use of protease inhibitor (boosted)	85 (97.7)
Use of first generation NNRTI	14 (16.1)
Use of etravirine	5 (5.7)
Use of darunavir	58 (66.7)

GSS, genotypic sensitivity score; **NNRTI**, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; **NRTI**, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor

[a] Because raltegravir always counted one point, the regimen genotypic susceptibility score may be calculated by adding one point

Table 3. Virologic and immunologic outcomes at week 48

Endpoint	Values	p-values[b]
Plasma HIV-1-RNA < 50 copies/ml, % difference from baseline (95% CI)		
Strategy 1[a]	-5.7 (-3.4 ; 14.9)	0.267[c]
Strategy 2[a]	-3.4 (-5.1 ; 12)	0.549[c]
Plasma HIV-1-RNA < 400 copies/ml, % difference from baseline (95% CI)		
Strategy 1[a]	-10.3 (-2.8 ; -17.9)	0.004[c]
Strategy 2[a]	-9.2 (-2 ; -16.4)	0.008[c]
CD4+ T-cell count, median difference from baseline (cells/µl)		
Overall		
Strategy 1[a]	+41	< 0.001[d]
Strategy 2[a]	+64	< 0.001[d]
Among patients with GSS < 3		
Strategy 1[a]	+32	0.026[d]
Strategy 2[a]	+37	0.035[d]
Among patients with GSS ≥ 3		
Strategy 1[a]	+108	0.002[d]
Strategy 2[a]	+125	< 0.001[d]

CI, confidence interval; **GSS**, genotypic susceptibility score

[a] Strategies for handling of missing data (see Methods for definitions)

[b] p-values for comparison from baseline

[c] By exact McNemar's test

[d] By Wilcoxon's test

References

1. De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. Clin Infect Dis 2009; 49: 1259–1267.

2. Harris M, Larsen G, Montaner JSG. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. AIDS 2008; 22: 1224–1226.

3. Towner W, Klein D, Kerrigan H, et al. Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-weeks results of the CHEER study. J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 51: 367–373.

4. Talbot A, Machouf A, Thomas R, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 24 weeks in a Montreal cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:362–364.

5. Gallien S, Braun J, Delaugerre C, et al. Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANS 138 trial. J Antimicrob Chemother 2011;66:2099-2106.

6. Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. J Clin Virol 2009;46:305–308.

7. Sayana S, Prosser P, Ricaurte JC, et al. Analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and quality of life at 24 weeks. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic) 2009;8:85–86.

8. Brazilian Ministry of Health. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Suplemento IV - manejo da falha terapêutica. Raltegravir - Critérios de indicação: substituição de enfuvirtida por raltegravir, 2010. Available at: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/folder_consenso.pdf. Accessed July 22, 2012.

9. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. Top HIV Med., 2010;18(suppl 5): 156-163.

10. Young J, Scherrer AU, Günthard HF, et al. Efficacy, tolerability and risk factors for virological failure of darunavir-based therapy for treatment-experienced HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med 2011;12:299-307.

11. Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. Clin Infect Dis 2009; 200:453–463.

12. Brazilian Ministry of Health. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Algoritmo brasileiro de genotipagem: versão 12, 2012. Available at: http://algoritmo.aids.gov.br/atualizacao_algoritmo/site. Accessed July 10, 2012.

13. Hernan MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. Epidemiology 2008;19:766-779.

14. Taiwo B, Murphy RL, Katlama C. Novel antiretroviral combinations in treatment-experienced patients with HIV infection: rationale and results. Drugs 2010;70:1629-1642.

15. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. Clin Infect Dis 2005;41:217-224.

16. Wood AM, White IR, Thompson SG. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. Clin Trials 2004;1:368-376.

17. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Engl J Med 2012; 367:1355-1360.

18. Kenward MG, Carpenter J. Multiple imputation: current perspectives. Stat Methods Med Res 2007;16:199-218.

5.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES ADICIONAIS

Nesta seção serão apresentados os dados de efetividade por intenção de tratar com RAL e ENF, na medida em que não foram objeto direto dos resultados sistematizados na forma de artigos (itens 5.1 e 5.2). Posteriormente também serão organizados para publicações adicionais. Para melhor entendimento dos resultados e na linha da sistematização dos resultados apresentados como artigos, essa seção também apresenta alguns breves comentários dos dados.

Conforme indicado na seção 4.9, fluxograma da coorte, foram alocados 654 pacientes para análise de efetividade. A partir deles foram obtidas 1300 intenções de tratamento com DRV e/ou RAL e/ou T20, dos quais 87 preencheram critérios para avaliação da estratégia de switch (troca de T20 para RAL), totalizando 1213 intenções de tratamento para as referidas drogas. Destas 1213 intenções de tratar com pelo menos uma das três drogas em estudo, 366 compuseram o grupo intenção de tratar com RAL, foram excluídos 52 e analisados 314 (resultados apresentados nas tabelas 3 - 11). Outros 312 formaram o grupo intenção de tratar com T20, sendo excluídos 45 e analisados 267 (resultados apresentados nas tabelas 12-20).

5.3.1. Esquemas iniciados com raltegravir

Entre os 314 pacientes que compuseram o grupo de intenção de tratamento com RAL a mediana de idade foi de 44,6 anos com maioria do sexo masculino (75,8%). O predomínio de pacientes com classificação C do CDC e a mediana do nadir de LTCD4+ de 78 evidencia tratar-se de um grupo clinicamente frágil. Já a mediana de LTCD4+ prévio ao início do esquema com a nova droga em estudo (221 cel/ml) aponta para um resgate realizado em momento oportuno, ainda com certa segurança imunológica (tabela 3).

Tabela 3- Características demográficas, clínicas e imunovirológicas dos 314 pacientes que iniciaram TARV de resgate que contém raltegravir.

Variável	Valor
Idade (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	44,61 (39,70 - 49,57)
Mínimo - máximo	18,41 - 76,44
Sexo masculino (n, %)	238 (75,80)
Tempo desde o diagnóstico da infecção pelo HIV (anos)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	12,34 (10,54 - 14,30)
Mínimo - máximo	0,28 - 26,33
Maior classificação do CDC já apresentada (n, %)	
A	39 (12,42)
B	50 (15,92)
C	225 (71,66)
Tempo desde a genotipagem mais recente antes do início do esquema (meses)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	4,81 (2,59 - 7,79)
Mínimo - máximo	0 - 17,71
Nadir de LTCD4+ (LTCD4+/ml)[b]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	78 (21 - 182)
Mínimo - máximo	1 - 674
Tempo desde o nadir de LTCD4+ (anos)[b]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	5,76 (0,94 - 11,09)
Mínimo - máximo	0 - 21,70
Carga viral mais alta já registrada (cópias/ml)[b]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	172.500 (57.247 - 404.000)
Mínimo - máximo	2.999 - > 5.700.000
Tempo desde a carga viral mais alta já registrada (anos)[b]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	5,48 (2,26 - 9,14)
Mínimo - máximo	0 - 13,13
Contagem de LTCD4+ basal (LTCD4+/ml)[c]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	221 (84 - 375)
Mínimo - máximo	2 - 1.029
Carga viral basal (cópias/ml)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	18.670 (5.950 - 64.390)
Mínimo - máximo	220 - > 500.000

LTCD4+ = linfócitos T CD4+, a- n = 312; b- n = 306; c- n = 313

Tabela 4 - Histórico de antirretrovirais dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir

Variável	Valor
Número de esquemas ARVs usados previamente	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	6 (4 - 8)
Mínimo - máximo	1 - 12
Tempo total de uso prévio de ARVs (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	10,93 (9,00 - 12,64)
Mínimo - máximo	0,13 - 17,96
Número de esquemas ARVs com falha usados previamente	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	3 (2 - 5)
Mínimo - máximo	1 - 11
Tempo total de uso prévio de ITRN (anos)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	10,90 (8,91 - 12,62)
Mínimo - máximo	0,13 - 17,96
Uso prévio de ITRNN (n, %)	280 (89,17)
Tempo total de uso prévio de ITRNN (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	2,26 (0,82 - 4,08)
Mínimo - máximo	0 - 10,42
Uso prévio de IP (n, %)	304 (96,82)
Tempo total de uso prévio de IP (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	8,50 (5,63 - 10,76)
Mínimo - máximo	0 - 14,60
Uso prévio das três classes de ARVs (n, %)	270 (85,99)
Uso prévio de monoterapia (n, %)	56 (17,83)
Tempo total de uso prévio de monoterapia (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	0 (0 - 0)
Mínimo - máximo	0 - 6
Uso prévio de terapia dupla (n, %)	172 (54,78)
Tempo total de uso de terapia dupla (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	0 (0,18 - 1,04)
Mínimo - máximo	0 - 6,72
Uso prévio de IP sem reforço (n, %)	269 (85,67)
Tempo total de uso prévio de IP sem reforço (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	3,00 (1,04 - 5,12)
Mínimo - máximo	0 - 11,49

a- Todos os pacientes fizeram uso prévio de ITRN

ARV = antirretrovirais; **ITRN** = inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; **IP** = inibidores da protease

A tabela 4 documenta tratar-se de grupo multiexperimentado em TARV, tanto pelo tempo de uso (mediana de 10,9 anos) quanto pelo número de esquemas distintos utilizados previamente (mediana de 6), sendo que praticamente 86% foram expostos às três classes de ARV (*i.e*. ITRN, ITRNN, IP). Chama atenção que boa parte dos pacientes recebeu alguma terapia subótima, altamente indutora de mutações de resistência viral como monoterapia (17,8%), terapia dupla (54,8%) e IP sem reforço de ritonavir (85,7%).

Tabela 5 - Características genotípicas basais dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir

Variável	Valor
Número de NAMs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	5 (4 - 6)
Mínimo - máximo	0 - 12
Número de TAMs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	3 (3 - 4)
Mínimo - máximo	0 - 6
Via mutacional das TAMs	
Sem TAMs	21 (6,69)
TAM1 só	84 (26,75)
TAM2 só	56 (17,83)
TAM1 e 2	153 (48,73)
Número de mutações aos ITRNN	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	2 (1 - 2)
Mínimo - máximo	0 - 7
Número de mutações secundárias aos IPs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	8 (7 - 10)
Mínimo - máximo	0 - 16
Número de mutações principais aos IPs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	3 (2 - 4)
Mínimo - máximo	0 - 9
Número de mutações ao darunavir (n, %)	
0 a 1	206 (65,61)
2	62 (19,75)
3 ou mais	46 (14,65)

NAMs = mutações aos nucleosídeos; **TAMs** = mutações aos análogos da timidina; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; **IP** = inibidores da protease

A tabela 5 apresenta a repercussão genotípica de cepas do HIV em pacientes multiexperimentados. Praticamente 50% apresentavam TAM 1 e 2, a mediana de mutações principais aos IP foi 3 e cerca de 34% tinham pelo menos 2 mutações específicas ao DRV.

Tabela 6- Características do esquema ARV de resgate que contém raltegravir, entre os 314 pacientes

Variável	Valor
Escore genotípico geral (n, %)	
≤ 2	60 (19,11)
> 2 e ≤ 3	198 (63,06)
> 3	56 (17,83)
Escore genotípico do esquema de base (n, %)	
≤ 1	60 (19,11)
>1 e ≤ 2	198 (63,06)
> 2	56 (17,83)
Número de drogas no esquema (n, %)	
3	10 (3,18)
4	183 (58,28)
5 ou 6	121 (38,54)
Número de ITRN no esquema (n, %)	
0 ou 1	13 (4,14)
2	258 (82,17)
3	43 (13,69)
Uso de ITRNN de primeira geração no esquema (n, %)	22 (7,01)
Uso de etravirina no esquema (n, %)	2 (0,64)
Uso de enfuvirtida no esquema (n, %)	74 (23,57)
Uso de darunavir no esquema (n, %)	261 (83,12)

ITRN = inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

A tabela 6 evidencia que o escore genotípico geral foi maior que dois em mais de 80% dos casos, ou seja, a grande maioria dos esquemas de resgate com RAL foi confeccionado contendo, funcionalmente, mais de duas drogas ativas. Tratam-se, entretanto de esquemas relativamente complexos com pelo menos 4 ARV distintos em mais de 87% dos casos. O DRV foi presença marcante em 83,1% dos esquemas com RAL, ao passo que a enfuvirtida estava presente em apenas 23,6% dos esquemas de resgate com RAL.

Tabela 7 - Comparação das características basais (variáveis categóricas) dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir, segundo ocorrência de falha terapêutica

	Pela definição 1 de imputação					Pela definição 2 de imputação				
	Pacientes sem falha (n = 249)		Pacientes com falha (n = 65)			Pacientes sem falha (n = 251)		Pacientes com falha (n = 63)		
Variável	**N**	**%**	**N**	**%**	**Valor p[a]**	**N**	**%**	**N**	**%**	**Valor p[a]**
Sexo masculino	183	73.49	55	84.62	0.062	187	74.50	51	80.95	0.285
Maior classificação do CDC já apresentada										
A	34	13.65	5	7.69		34	13.55	5	7.94	
B	42	16.87	8	12.31	0.229	41	16.33	9	14.29	0.402
C	173	69.48	52	80.00		176	70.12	49	77.78	
Uso prévio de ITRNN	225	90.36	55	84.62	0.184	229	91.24	51	80.95	0.019
Uso prévio das três classes de ARVs	216	86.75	54	83.08	0.448	221	88.05	49	77.78	0.036
Uso prévio de monoterapia/terapia dupla	149	59.84	35	53.85	0.382	156	62.15	28	44.44	0.011
Uso prévio de IP sem reforço	217	87.15	52	80.00	0.143	220	87.65	49	77.78	0.046
Número de mutações ao darunavir										
0 ou 1	166	66.67	40	61.54		164	65.34	42	66.67	
2	50	20.08	12	18.46	0.391	50	19.92	12	19.05	0.980
3 ou mais	33	13.25	13	20.00		37	14.74	9	14.29	
Via mutacional das TAMs										
Sem TAMs	12	4.82	9	13.85		12	4.78	9	14.29	
TAM1 só	69	27.71	15	23.08	0.059	72	28.29	12	19.05	0.029
TAM2 só	47	18.88	9	13.85		43	17.13	13	20.63	
TAM1 e 2	121	48.59	32	49.23		124	49.40	29	46.03	
Escore genotípico (geral)										
≤ 2	44	17.67	16	24.62		46	18.33	14	22.22	
> 2 e ≤ 3	162	65.06	36	55.38	0.320	159	63.35	39	61.90	0.746
> 3	43	17.27	13	20.00		46	18.33	10	15.87	
Número de drogas no esquema										
3	44	17.67	16	24.62		46	18.33	14	22.22	
4	162	65.06	36	55.38	0.320	159	63.35	39	61.90	0.746
5 ou 6	43	17.27	13	20.00		46	18.33	10	15.87	
Número de ITRN no esquema										
0 ou 1	11	4.42	2	3.08		11	4.38	2	3.17	
2	207	83.13	51	78.46	0.423	209	83.27	49	77.78	0.366
3	31	12.45	12	18.46		31	12.35	12	19.05	
ITRNN de primeira geração no esquema	17	6.83	5	7.69	0,787[b]	18	7.17	4	6.35	1[b]
IP diferente do darunavir no esquema	34	13.65	13	20.00	0.202	31	12.35	16	25.40	0.009
Darunavir no esquema	212	85.14	49	75.38	0.061	217	86.45	44	69.84	0.002
Enfuvirtida no esquema	57	22.89	17	26.15	0.581	60	23.90	14	22.22	0.779

a- Pelo teste qui-quadrado, exceto quando indicado de outro modo; b- Pelo teste exato de Fisher; **CDC** = Centers for Disease Control; **ARVs** = antirretrovirais; **ITRN** = inibidores da transcriptase reversa nucleósidos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos; **IP** = inibidores da protease; **TAMs** = mutações aos análogos da timidina

Tabela 8 - Comparação das características basais (variáveis numéricas) dos 314 pacientes que iniciaram esquema que contém raltegravir, segundo ocorrência de falha terapêutica

	Pela definição 1 de imputação			Pela definição 2 de imputação		
Variável	**Pacientes sem falha[a] (n = 249)**	**Pacientes com falha[a] (n = 65)**	**Valor p[b]**	**Pacientes sem falha[a] (n = 251)**	**Pacientes com falha[a] (n = 63)**	**Valor p[b]**
Idade (anos)	44.79	44.11	0.215	44.79	44.11	0.163
Tempo desde o diagnóstico de infecção pelo HIV (anos)[c]	12.53	12.10	0.436	12.58	11.78	0.079
Nadir de LTCD4+ (LTCD4+/ml)[d]	91	39	0.004	81	52	0.119
Tempo desde o nadir de LTCD4+ (anos)[d]	6.74	3.09	0.031	6.73	2.59	0.011
Carga viral mais alta já registrada (cópias/ml)[d]	150,114	223,030	0.026	171,000	197,097	0.518
Tempo desde a carga viral mais alta já registrada (anos)[d]	6.35	4.14	0.010	6.49	3.84	0.002
Tempo desde a genotipagem mais recente antes do início do esquema (meses)	4.63	5.45	0.200	4.70	5.32	0.605
Carga viral basal (cópias/ml)	14,735	59,413	<0,001	14,735	56,400	<0,001
Contagem de LTCD4+ basal (LTCD4+/ml)[e]	238	127	0.001	235	137	0.003
Número de esquemas ARV usados previamente	6 (4 - 8)	5 (4 - 8)	0.395	6 (4 - 8)	5 (3 - 8)	0.032
Número de esquemas ARV com falha usados previamente	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	0.155	3 (2 - 5)	2 (2 - 4)	0.001
Tempo de tratamento prévio (anos)						
Com ITRN	11.14	9.93	0.003	11.31	9.73	<0,001
Com ITRNN	2.21	2.37	0.913	2.21	2.46	0.957
Com IP	8.95	7.51	0.008	9.02	7.19	<0,001
Com monoterapia ou terapia dupla	0.36	0.07	0.608	0.42	0	0.047
Com IP não reforçado	3.32	2.25	0.005	3.42	2.36	0.003
Total	11.14	9.93	0.003	11.31	9.77	<0,001
Número de mutações						
NAMs	5 (4 - 6)	5 (4 - 5)	0.516	5 (4 - 6)	5 (4 - 6)	0.819
TAMs	3 (3 - 4)	3 (2 - 4)	0.400	3 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0.887
Aos ITRNN	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	0.382	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	0.271
Aos IPs (secundárias)	8 (7 - 10)	8 (5 - 10)	0.685	8 (7 - 10)	8 (5 - 10)	0.175
Aos IPs (principais)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0.873	3 (2 - 4)	3 (1 - 4)	0.459
Ao darunavir	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.294	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.972

a- Os valores da coluna são medianas. Percentis 25 e 75 entre parênteses, quando indicados; b- Pelo teste de Mann-Whitney; c- n = 312; d- n = 306; e- n = 313

LTCD4+ = linfócitos T CD4+; **ITRN** = inibidores da transcriptase reversa nucleósidos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos; **IP** = inibidores da protease; **NAMs** = mutações aos nucleosídeos; **TAMs** = mutações aos análogos da timidina

As tabelas 7 e 8 apresentam, respectivamente, a comparação univariada das variáveis categóricas e numéricas em relação à falha terapêutica. Apontam que, pela estratégia 1 de imputação, 249 entre os 314 pacientes apresentaram CV<50 cópias/ml ao final de 48 semanas de seguimento, o que corresponde a 79,3% de sucesso virológico. Já pela estratégia 2, a proporção de sucesso virológico foi de 79,9% (251 em 314). A tabela 9 apresenta a efetividade virológica em diversos momentos do seguimento sem qualquer imputação de dados ausentes.

A tabela 10 registra significância estatística (p<0,001) na variação mediana dos LTCD4+ ao final de 48 semanas (incremento de 130 e 134 cel/mm^3) para as duas estratégias de análise com imputação de dados.

Tabela 9 - Efetividade terapêutica no tempo nos 314 pacientes que iniciaram esquema com raltegravir[a]

		Pacientes com sucesso terapêutico	
Intervalo	**N de observações**	**% CV<50 cópias/ml**	**Intervalo de 95% de confiança**
Antes das 12 semanas	57	66.67	52,94 - 78,60
12 semanas	145	71.03	62,93 - 78,26
Entre 12 e 24 semanas	64	68.75	55,94 - 79,76
24 semanas	155	78.71	71,42 - 84,87
Entre 24 e 36 semanas	58	72.41	59,10 - 83,34
36 semanas	132	83.33	75,86 - 89,25
Entre 36 e 48 semanas	51	74.51	60,37 - 85,67
48 semanas	121	84.30	76,57 - 90,27
Depois de 48 semanas	123	75.61	67,05 - 82,90

a- Suspensão da nova droga, alterações do esquema que levam a maior potência e morte do paciente que tiverem acontecido até o intervalo considerado contam como falha terapêutica

Tabela 10 - Evolução da contagem de LTCD4 nos 314 pacientes que iniciaram esquema com raltegravir

				Diferença em relação à linha de base			
Variável	**P25**	**Mediana**	**P75**	**Média**	**IC 95%**		**Valor p[a]**
Contagem de LTCD4+ basal (células/mm^3)	84	221	375				
Contagem de LTCD4+ na semana 48 (células/mm^3)							
Definição 1	223	351	516	134.4	118.8	150.0	<0,001
Definição 2	212	335	511	122.3	106.4	138.1	<0,001

[a] Comparação em relação à linha de base, teste de Wilcoxon; Definição 1 e 2 - estratégias de imputação de dados;
P25 = percentil 25; **P75** = percentil 75; **LTCD4+** = linfócitos T CD4+; **IC** = intervalo de confiança

A tabela 11 apresenta as análises múltiplas tendo como desfecho a falha virológica definida por CV>50 cópias/ml na semana 48, levando-se em conta as duas estratégias de imputação de dados (ver metodologia).

Chama atenção que, em ambas as estratégias carga viral elevada, seja entre 50.000 – 100.000 ou acima de 100.000 cópias/ml, mostra nítida associação com falha virológica, com razão de chances próximo de três, ou seja, a chance de ocorrer falha virológica foi três vezes maior na presença de carga viral elevada ao se iniciar o esquema de resgate contendo raltegravir. Em contrapartida a presença de DRV no esquema funcionou como fator protetor à falha virológica ou preditor de sucesso terapêutico, apesar do valor p limítrofe em 0,052 pela estratégia 1 de imputação de dados. Pela estratégia 2 o uso de DRV no esquema com RAL conferiu chance três vezes maior de se atingir sucesso virológico [OR=0,33 (0,14-0,73)para falha virológica]. Também houve uma tendência à idade mais elevada (categorizada em maior ou menor que 55 anos, bem como analisada por cada ano) se correlacionar com proteção à falha terapêutica (razões de chances menores que 1).

Tabela 11 - Modelos de regressão logística para falha terapêutica na semana 48 após iniciado esquema que contém raltegravir pelas estratégias 1 e 2 de imputação de dados ausentes

Variável	Estratégia 1[a]		Estratégia 2[a]	
	OR (IC 95%)	***p***	**OR (IC 95%)**	***p***
Carga viral basal (ref: ≤ 50.000 cópias/ml)				
> 50.000 e ≤ 100.000 cópias/ml	3,31 (1,84-5,94)	<0,001	2,84 (1,67-4,84)	<0,001
> 100.000 cópias/ml	2,99 (1,59-5,62)	0,001	3,15 (1,83-5,42)	<0,001
Contagem de LTCD4+ basal > 100/ml	0,62 (0,47-0,84)	0,002	—	—
Uso de darunavir no esquema	0,47 (0,22-1,00)	0,052	0,33 (0,14-0,73)	0,007
Idade (por ano)	0,97 (0,95-1,00)	0,054	—	—
Idade > 55 anos	—	—	0,26 (0,072-0,94)	0,04
Tempo desde o diagnóstico de infecção pelo HIV > 20 anos	3,36 (0,89-12,63)	0,073	3,80 (1,06-13,60)	0,04
Uso prévio de ITRNN	0,43 (0,25-0,76)	0,003	0,25 (0,14-0,46)	<0,001
Tempo desde a carga viral mais alta > 7 anos	0,57 (0,37-0,88)	0,012	0,51 (0,29-0,91)	0,022
Número de mutações ao darunavir (por cada)	1,16 (0,97-1,39)	0,106	—	—
Intercepto	—	0,214	—	—

[a] estratégias de imputação de dados ausentes (ver metodologia); ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos

OR, odds ratio; **IC**, intervalo de confiança; **NA**, não se aplica

p (estratégias de imputação de dados 1 e 2, respectivamente): IM-diagonal = 0.64/0.78; Copas = 0.63/0.37; deviance = 0.12/0.44; Osius & Rojek = 0.77/0.81; McCullagh = 0.65/0.55; Farrington = 0.72/0.79

5.3.2. Esquemas iniciados com Enfuvirtida

A tabela 12 mostra que entre os 267 pacientes que compuseram o grupo de intenção de tratamento com ENF a mediana de idade foi de 43,8 anos com ampla maioria do sexo masculino (72,3%), a exemplo do observado nos outros grupos de análise. Aqui também houve predomínio de pacientes com classificação C do CDC e observou-se a pior mediana do nadir de LTCD4+ (56) entre todos braços de análise por intenção de tratamento.

Tabela 12- Características demográficas, clínicas e imunovirológicas dos 267 pacientes que iniciaram tratamento com enfuvirtida

Variável	Valor
Idade (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	43,80 (38,56 - 50,22)
Mínimo - máximo	19,26 - 72,46
Sexo masculino (n, %)	193 (72,28)
Tempo desde o diagnóstico da infecção pelo HIV (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	11,56 (9,42 - 13,95)
Mínimo - máximo	0,28 - 26,33
Maior classificação do CDC já apresentada (n, %)	
A	32 (11,99)
B	34 (12,73)
C	201 (75,28)
Tempo desde a genotipagem mais recente antes do início do esquema (meses)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	4,57 (2,56 - 6,74)
Mínimo - máximo	0 - 16,92
Nadir de LTCD4+ (LTCD4+/ml)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	56 (17 - 142)
Mínimo - máximo	1 - 514
Tempo desde o nadir de LTCD4+ (anos)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	4,86 (0,74 - 9,63)
Mínimo - máximo	0 - 21,94
Carga viral mais alta já registrada (cópias/ml)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	201.339 (55.950 - 403.950)
Mínimo - máximo	2.930 - 5.300.000
Tempo desde a carga viral mais alta já registrada (anos)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	4,04 (1,21 - 7,72)
Mínimo - máximo	0 - 14,67
Contagem de LTCD4+ basal (LTCD4+/ml)[b]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	152 (57 - 307)
Mínimo - máximo	1 - 1.698
Carga viral basal (cópias/ml)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	32.000 (10.206 - 99.645)
Mínimo - máximo	206 - 1.145.413

LTCD4+ = linfócitos T CD4+; a- n = 264; b- n = 266

Tabela 13- Histórico de antirretrovirais dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida

Variável	Valor
Número de esquemas ARVs usados previamente	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	6 (4 - 8)
Mínimo - máximo	1 - 11
Tempo total de uso prévio de ARVs (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	10,27 (8,34 - 12,01)
Mínimo - máximo	1,16 - 16,74
Número de esquemas ARVs com falha usados previamente	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	3 (2 - 5)
Mínimo - máximo	0 - 9
Tempo total de uso prévio de ITRN (anos)[a]	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	10,23 (8,34 - 12,01)
Mínimo - máximo	1,16 - 16,74
Uso prévio de ITRNN (n, %)	240 (89,89)
Tempo total de uso prévio de ITRNN (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	2,27 (1,06 - 3,88)
Mínimo - máximo	0 - 9,16
Uso prévio de IP (n, %)	253 (94,76)
Tempo total de uso prévio de IP (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	8,54 (5,74 - 10,04)
Mínimo - máximo	0 - 14,60
Uso prévio das três classes de ARVs (n, %)	226 (84,64)
Uso prévio de monoterapia (n, %)	60 (22,47)
Tempo total de uso prévio de monoterapia (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	0 (0 - 0)
Mínimo - máximo	0 - 7,58
Uso prévio de terapia dupla (n, %)	139 (52,06)
Tempo total de uso de terapia dupla (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	0,13 (0 - 1)
Mínimo - máximo	0 - 9
Uso prévio de IP sem reforço (n, %)	235 (88,01)
Tempo total de uso prévio de IP sem reforço (anos)	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	2,88 (1,54 - 4,60)
Mínimo - máximo	0 - 11,16

a- Todos os pacientes fizeram uso prévio de ITRN

ARV = antirretrovirais; **ITRN** = inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; **IP** = inibidores da protease

Assim como nos grupos com intenção de tratar com DRV e RAL, a tabela 13 documenta que os pacientes do grupo da ENF eram multiexperimentados em TARV, tanto pelo tempo de uso (mediana de 10,3 anos) quanto pelo número de esquemas distintos utilizados previamente (mediana de 6), sendo que praticamente 85% foram expostos às três classes de ARV (*i.e*. ITRN, ITRNN, IP). Grande parte dos pacientes também recebeu algum tipo terapia antirretroviral altamente indutora de mutações de resistência: monoterapia (22,5%), terapia dupla (52,1%) e IP sem reforço de ritonavir (88%).

Tabela 14 - Características genotípicas basais dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida

Variável	Valor
Número de NAMs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	5 (4 - 6)
Mínimo - máximo	1 - 12
Número de TAMs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	4 (3 - 4)
Mínimo - máximo	0 - 6
Via mutacional das TAMs	
Sem TAMs	16 (5,99)
TAM1 só	68 (25,47)
TAM2 só	45 (16,85)
TAM1 e 2	138 (51,69)
Número de mutações aos ITRNN	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	2 (1 - 3)
Mínimo - máximo	0 - 8
Número de mutações secundárias aos IPs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	8 (6 - 10)
Mínimo - máximo	0 - 16
Número de mutações principais aos IPs	
Mediana (percentil 25 - percentil 75)	3 (2 - 4)
Mínimo - máximo	0 - 10
Número de mutações ao darunavir (n, %)	
0 a 1	188 (70,41)
2	43 (16,10)
3 ou mais	36 (13,48)

NAMs = mutações aos nucleosídeos; **TAMs** = mutações aos análogos da timidina; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; **IP** = inibidores da protease

A tabela 14 apresenta a repercussão genotípica em cepas do HIV de pacientes multiexperimentados que iniciaram resgate com ENF. Mais de 50% apresentavam pelo menos uma mutação das vias TAM 1 e 2 simultaneamente, com mediana de 4 TAMs no total, mediana de 3 mutações principais aos IP e quase 30% tinham pelo menos 2 mutações específicas ao DRV. Os dados são muito semelhantes aos observados no grupo de intenção de tratar com RAL (tabela 5).

Tabela 15 – Características gerais dos esquemas que contêm enfuvirtida, entre os 267 pacientes

Variável	Valor
Escore genotípico geral (n, %)	
≤ 2	45 (16,85)
> 2 e ≤ 3	160 (59,93)
> 3	62 (23,22)
Escore genotípico do esquema de base (n, %)	
≤ 1	45 (16,85)
>1 e ≤ 2	160 (59,93)
> 2	62 (23,22)
Número de drogas no esquema (n, %)	
3	7 (2,62)
4	106 (39,70)
5 ou 6	154 (57,68)
Número de ITRN no esquema (n, %)	
0 ou 1	15 (5,62)
2	186 (69,66)
3	66 (24,72)
Uso de ITRNN de primeira geração no esquema (n, %)	35 (13,11)
Uso de etravirina no esquema (n, %)	14 (5,24)
Uso de raltegravir no esquema (n, %)	71 (26,59)
Uso de darunavir no esquema (n, %)	175 (65,54)

ITRN = inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

A tabela 15 mostra que o escore genotípico geral foi maior que 2 em mais de 83% dos casos. Verifica-se assim que, conforme recomendo nos estudos TORO 1 e 2 para maior chance de sucesso terapêutico, a grande maioria dos esquemas de resgate baseados em ENF foram confeccionados contendo, funcionalmente, mais de duas drogas ativas. Quase a totalidade dos esquemas de resgate com ENF continham pelo menos 4 ARV distintos (97,2%), característica relativamente comum aos esquemas de resgate, em especial com ENF. O DRV foi observado em 65,5% dos esquemas com ENF, ao passo que RAL em apenas 26,6%, possivelmente pela incorporação posterior deste sobre aquele ao arsenal terapêutico do MS, além da formal recomendação de se estruturar todo esquema de resgate com o melhor IP disponível .

Tabela 16 - Comparação das características basais (variáveis categóricas) dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida, segundo ocorrência de falha terapêutica

	Pela definição 1 de imputação					Pela definição 2 de imputação				
	Pacientes sem falha (n = 174)		Pacientes com falha (n = 93)			Pacientes sem falha (n = 169)		Pacientes com falha (n = 98)		
Variável	**N**	**%**	**N**	**%**	**Valor p[a]**	**N**	**%**	**N**	**%**	**Valor p[a]**
Sexo masculino	126	72.41	67	72.04	0.949	125	73.96	68	69.39	0.421
Maior classificação do CDC já apresentada										
A	20	11.49	12	12.90		20	11.83	12	12.24	
B	22	12.64	12	12.90	0.939	22	13.02	12	12.24	0.981
C	132	75.86	69	74.19		127	75.15	74	75.51	
Uso prévio de ITRNN	157	90.23	83	89.25	0.800	153	90.53	87	88.78	0.646
Uso prévio das três classes de ARVs	148	85.06	78	83.87	0.798	145	85.80	81	82.65	0.492
Uso prévio de monoterapia/terapia dupla	97	55.75	57	61.29	0.382	97	57.40	57	58.16	0.903
Uso prévio de IP sem reforço	157	90.23	78	83.87	0.127	153	90.53	82	83.67	0.096
Número de mutações ao darunavir										
0 ou 1	121	69.54	67	72.04		118	69.82	70	71.43	
2	33	18.97	10	10.75	0.131	30	17.75	13	13.27	0.554
3 ou mais	20	11.49	16	17.20		21	12.43	15	15.31	
Via mutacional das TAMs										
Sem TAMs	9	5.17	7	7.53		8	4.73	8	8.16	
TAM1 só	40	22.99	28	30.11	0.463	42	24.85	26	26.53	0.592
TAM2 só	31	17.82	14	15.05		31	18.34	14	14.29	
TAM1 e 2	94	54.02	44	47.31		88	52.07	50	51.02	
Escore genotípico (geral)										
≤ 2	25	14.37	20	21.51		21	12.43	24	24.49	
> 2 e ≤ 3	110	63.22	50	53.76	0.237	108	63.91	52	53.06	0.037
> 3	39	22.41	23	24.73		40	23.67	22	22.45	
Número de drogas no esquema										
3	5	2.87	2	2.15		5	2.96	2	2.04	
4	71	40.80	35	37.63	0,822[b]	65	38.46	41	41.84	0,826[b]
5 ou 6	98	56.32	56	60.22		99	58.58	55	56.12	
Número de ITRN no esquema										
0 ou 1	12	6.90	3	3.23		12	7.10	3	3.06	
2	122	70.11	64	68.82	0.355	117	69.23	69	70.41	0.364
3	40	22.99	26	27.96		40	23.67	26	26.53	
ITRNN de primeira geração no esquema	21	12.07	14	15.05	0.491	21	12.43	14	14.29	0.664
IP diferentes do darunavir no esquema	49	28.16	31	33.33	0.379	43	25.44	37	37.76	0.034
Darunavir no esquema	119	68.39	56	60.22	0.180	120	71.01	55	56.12	0.014
Raltegravir no esquema	52	29.89	19	20.43	0.096	54	31.95	17	17.35	0.009

a- Pelo teste qui-quadrado, exceto quando indicado de outro modo; b- Pelo teste exato de Fisher; **CDC** = Centers for Disease Control; **ARVs** = antirretrovirais; **ITRN** = inibidores da transcriptase reversa nucleósidos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos; **IP** = inibidores da protease; **TAMs** = mutações aos análogos da timidina

Tabela 17 - Comparação das características basais (variáveis numéricas) dos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida, segundo ocorrência de falha terapêutica

	Pela definição 1 de imputação			Pela definição 2 de imputação		
Variável	**Pacientes sem falha[a] (n = 174)**	**Pacientes com falha[a] (n = 93)**	**Valor p[b]**	**Pacientes sem falha[a] (n = 169)**	**Pacientes com falha[a] (n = 98)**	**Valor p[b]**
Idade (anos)[c]	43.34	44.61	0.708	43.83	43.11	0.226
Tempo desde o diagnóstico de infecção pelo HIV (anos)	11.63	11.29	0.481	11.88	11.13	0.119
Nadir de LTCD4+ (LTCD4+/ml)[d]	70	34	0.003	70	34	0.017
Tempo desde o nadir de LTCD4+ (anos)[d]	5.09	4.11	0.697	5.22	3.87	0.469
Carga viral mais alta já registrada (cópias/ml)[d]	173,500	263,000	0.022	171,000	271,052	0.019
Tempo desde a carga viral mais alta já registrada (anos)[d]	4.28	3.65	0.269	4.17	3.83	0.309
Tempo desde a genotipagem mais recente antes do início do esquema (meses)	4.73	4.07	0.053	4.90	3.84	0.003
Carga viral basal (cópias/ml)	27,168	45,704	0.061	25,300	49,118	0.007
Contagem de LTCD4+ basal (LTCD4+/ml)[e]	158	129	0.121	156	137	0.237
Número de esquemas ARV usados previamente	6 (4 - 8)	6 (4 - 8)	0.698	6 (4 - 8)	6 (4 - 9)	0.503
Número de esquemas ARV com falha usados previamente	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	0.884	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	0.452
Tempo de tratamento prévio (anos)						
Com ITRN	10.29	9.81	0.508	10.57	9.43	0.024
Com ITRNN	2.18	2.44	0.292	2.11	2.44	0.254
Com IP	8.86	8.01	0.247	8.98	7.79	0.013
Com monoterapia ou terapia dupla	0.29	0.63	0.355	0.42	0.44	0.835
Com IP não reforçado	3.15	2.42	0.073	3.17	2.42	0.027
Total	10.34	9.83	0.521	10.58	9.58	0.034
Número de mutações						
NAMs	5 (4 - 6)	4 (4 - 5)	0.017	5 (4 - 6)	5 (4 - 6)	0.276
TAMs	4 (3 - 4)	3 (2 - 4)	0.022	4 (3 - 4)	3 (2 - 4)	0.149
Aos ITRNN	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.888	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	0.605
Aos IPs (secundárias)	9 (7 - 10)	8 (6 - 10)	0.398	9 (7 - 10)	8 (5 - 10)	0.148
Aos IPs (principais)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0.632	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0.979
Ao darunavir	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.786	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.879

a- Os v-alores da coluna são medianas. Percentis 25 e 75 entre parênteses, quando indicados; b-Pelo teste de Mann-Whitney; c - n = 266; d- n = 264; e- n = 266

LTCD4+ = linfócitos T CD4+; **ITRN** = inibidores da transcriptase reversa nucleósidos; **ITRNN** = inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos; **IP** = inibidores da protease; **NAMs** = mutações aos nucleosídeos; **TAMs** = mutações aos análogos da timidina

Tabela 18 - Modelos de regressão logística para falha terapêutica na semana 48 após iniciados esquemas que contêm enfuvirtida pelas estratégias 1 e 2 de imputação de dados

Variable	Estratégia 1[a]		Estratégia 2[a]	
	OR (IC 95%)	***p***	**OR (IC 95%)**	***p***
Carga viral basal (ref: ≤ 50.000 cópias/ml)				
> 50.000 e ≤ 100.000 cópias/ml	1,28 (0,64-2,55)	0,477	—	—
> 100.000 cópias/ml	1,40 (0,97-2,03)	0,068	2,20 (1,73-2,81)	<0,001
Contagem de LTCD4+ basal > 100/ml	0,43 (0,29-0,64)	<0,001	0,61 (0,36-1,03)	0,064
Número de mutações ao darunavir (por cada)	1,10(1,01-1,18)	0,021	1,13 (1,03-1,25)	0,014
Uso de darunavir no esquema	—	—	0,57 (0,32-1,01)	0,054
Uso de raltegravir no esquema	0,40 (0,22-0,24)	0,004	0,37 (0,24-0,56)	<0,001
Tempo desde o nadir de LTCD4+ > 10 anos	2,20 (1,44-3,77)	<0,001	2,17 (1,47-3,21)	<0,001
Intercepto	—	0,142	—	0,468

[a] estratégias de imputação de dados (ver metodologia); **OR**, odds ratio; **IC**, intervalo de confiança; **NA**, não se aplica

p -(estratégias de imputação de dados 1 e 2, respectivamente): IM-diagonal = 0.49/0.73; Copas = 0.06/0.06; deviance = 0.08/0.09; Osius & Rojek = 0.73/0.78; McCullagh = 0.55/0.62; Farrington = 0.45/0.67

As tabelas 16 e 17 apresentam, respectivamente, a comparação univariada das variáveis categóricas e numéricas em relação à falha terapêutica e apontam que 174 entre os 267 pacientes apresentaram CV<50 cópias/ml ao final de 48 semanas de seguimento, o que corresponde a 65,2% de sucesso virológico pela estratégia 1. Já pela estratégia 2, a proporção de sucesso virológico foi de 63,3% (169/267).

A tabela 18 apresenta as análises múltiplas tendo como desfecho a falha virológica definida por CV>50 cópias/ml na semana 48, levando-se em conta as duas estratégias de imputação de dados (ver metodologia), para pacientes que iniciaram esquemas de resgate contendo ENF. Em ambas as estratégias carga viral elevada, acima de 100.000 cópias/ml, mostrou associação com falha virológica, com a ponderação do IC95% da razão de chances na estratégia 1 ter passado pela unidade, com p não significante: OR=1,4 (0,97-2,03) e p (0,07); já na estratégia 2 verificou-se OR=2,2 (1,73-2,81) com p<0,001. O mesmo não foi observado para carga viral entre 50.000 e 100.000 cópias/ml pela estratégia 1 (p=0,47) e pela estratégia 2 nem permaneceu no modelo final. No sentido oposto, a presença de RAL no esquema funcionou como fator protetor à falha virológica (ou preditor de sucesso terapêutico). O uso de RAL no esquema com ENF conferiu chance 2,5 vezes maior de se atingir sucesso virológico (OR=0,4 e 0,37 para falha virológica nas estratégia 1 e 2 respectivamente). Curiosamente o uso concomitante de DRV, apesar de apontar para um OR protetor à falha na estratégia 2 (0,57), não foi significativo estatisticamente (p=0,054) e nem permaneceu no modelo final da estratégia 1 de análise. Entretanto a presença de mutações específicas ao DRV se correlacionou com falha terapêutica, acrescentando aproximadamente 1,1 vezes mais chances de falha por cada mutação ao DRV verificada na genotipagem basal.

A tabela 19 apresenta a efetividade virológica em diversos momentos do seguimento sem imputação de dados. A tabela 20 registra significância estatística (p<0,001) na variação mediana dos LTCD4+ ao final de 48 semanas (incremento de 146 e 126 cel/mm^3) para as duas estratégias de análise com imputação de dados.

Tabela 19 - Efetividade terapêutica no tempo nos 267 pacientes que iniciaram esquema que contém enfuvirtida[a]

Intervalo	N de observações	Pacientes com sucesso terapêutico	
		% CV<50 cópias/ml	Intervalo de 95% de confiança
Antes das 12 semanas	51	39.22	25,84 - 53,89
12 semanas	155	55.48	47,30 - 63,46
Entre 12 e 24 semanas	60	46.67	33,67 - 60
24 semanas	137	61.31	52,62 - 69,51
Entre 24 e 36 semanas	62	53.23	40,12 - 66,02
36 semanas	141	58.16	49,56 - 66,40
Entre 36 e 48 semanas	81	40.74	29,95 - 52,23
48 semanas	131	52.67	43,77 - 61,45
Depois de 48 semanas	149	59.06	50,71 - 67,04

[a] Suspensão da nova droga, alterações do esquema que levam a maior potência e morte do paciente que tiverem acontecido até o intervalo considerado contam como falha terapêutica

Tabela 20 - Evolução da contagem de LTCD4 nos 267 pacientes que iniciaram esquema com enfuvirtida

Variável	P25	Mediana	P75	Diferença em relação à linha de base			
				Média	IC 95%		Valor p[a]
Contagem de LTCD4+ basal (células/mm^3)	57	152	307				
Contagem de LTCD4+ na semana 48 (células/mm^3)							
Definição 1	182	298	451	138.4	118.1	158.7	<0,001
Definição 2	173	278	423	113.8	96.7	130.9	<0,001

[a] Comparação em relação à linha de base, teste de Wilcoxon; Definição 1 e 2 - estratégias de imputação de dados;
P25 = percentil 25; **P75** = percentil 75; **LTCD4+** = linfócitos T CD4+; **IC** = intervalo de confiança

6. LIMITAÇÕES

Os resultados de qualquer estudo devem ser avaliados considerando-se suas limitações. No presente estudo foi adotado um desenho observacional e retrospectivo, o que traz limitações importantes e inerentes às suas características. De forma sucinta as principais foram abordadas na discussão de cada um dos artigos (seções 5.1 e 5.2), mas serão melhor sistematizadas abaixo.

Possivelmente a principal limitação deste estudo relaciona-se à ausência de parte das informações de CV e contagem de células TCD4+ na semana 48 (± 4 semanas) de seguimento após iniciados os esquemas com novas drogas. A ausência de dados é frequente em pesquisa clínica, principalmente nos estudos observacionais. De certa maneira, quanto maior o tempo de acompanhamento maior a chance de se deparar com o problema dos dados ausentes (WOOD; WHITE; THOMPSON, 2004). A relevância deste tema é evidente e a estratégia adotada para manuseio dos dados ausentes pode comprometer a representatividade da amostra e a qualidade dos resultados. Existem várias estratégias para a análise de conjuntos de dados com informações ausentes. Em um extremo pode-se optar por ignorar os dados ausentes e conduzir a análise de maneira convencional (i.e., análise de casos completos) ou de forma mais adequada utilizar uma ou mais técnicas de imputação (WOOD; WHITE; THOMPSON, 2004).

Entende-se por imputação o preenchimento dos dados ausentes. Trata-se de um processo de escolha de regras e pressupostos que relacionam a distribuição das informações não observadas com a distribuição das informações observadas (RUBIN, 2006). Destacam-se a imputação usando os valores na linha de base ou o pior valor histórico, a última observação em tratamento levada a termo, e a imputação baseada em modelos de regressão (WOOD; WHITE; THOMPSON, 2004).

A literatura não aponta claramente que um método específico de imputação seja consistentemente melhor que outros, dada as inúmeras possíveis configurações e mecanismos de dados longitudinais ausentes (HUSON; CHUNG; SALGO, 2007). As vantagens de um método sobre outro são relativas e dependem, fundamentalmente, do mecanismo de perda das informações e dos pressupostos

assumidos pelo método de imputação (HUSON; CHUNG; SALGO, 2007). Em geral, assume-se que o pesquisador desconhece inteiramente o real mecanismo envolvido com a perda de informações. Os dados observados tampouco podem ser usados para esclarecer tal mecanismo de perda. Apenas os próprios dados ausentes poderiam fazer essa distinção (KENWARD; CARPENTER, 2007). Na prática é difícil saber qual técnica de imputação de dados forneceria a melhor estimativa do dado real (HUSON; CHUNG; SALGO, 2007). Métodos estatisticamente mais sofisticados de imputação (e.g., imputação múltipla, métodos baseados em modelos etc.) não necessariamente fornecem estimativas mais próximas da realidade em relação aos métodos mais simples de imputação (e.g., última observação em tratamento levada a termo) (HUSON; CHUNG; SALGO, 2007; TOULOUMI et al., 2001). Parece ser consenso entre estudiosos do assunto, que investigar a sensibilidade dos resultados às diferentes regras de imputação é de fundamental importância para se avaliar em que medida os resultados de um estudo clínico são robustos ao método específico de imputação escolhido (KENWARD; CARPENTER, 2007; LITTLE, 1992).

A ausência parcial de informações na semana 48 (± 4 semanas) conduziu à decisão metodológica de realizar a análise de sensibilidade, a partir de duas estratégias de imputação adotadas: levar a termo informações disponíveis após e/ou antes desse intervalo. A comparação dos resultados dessas duas estratégias evidenciou que as estimativas de efetividade imunovirológica ficaram praticamente inalteradas. Isso permite concluir que os resultados foram robustos e relativamente insensíveis ao método de manuseio da resposta ausente.

Cabem ainda reflexões sobre a validade externa do presente estudo. Como pontos positivos destacam-se a inclusão de considerável número de pacientes, participação de 14 diferentes centros de referência no tratamento das PVHA, em 7 estados e 14 municípios do Brasil. Entretanto, os centros envolvidos tem boa estrutura física e contam com profissionais de referência na região em que estão inseridos, o que sabidamente não é a realidade de grande parte dos serviços de pequeno porte e menor complexidade espalhados nos inúmeros municípios qualificados pela política de incentivo do Departamento de DST-aids-HV do MS. Acresce o fato da diversidade existente na qualidade e acesso aos demais serviços de saúde nas diferentes regiões e municípios do Brasil, que certamente podem

interferir na efetividade de terapias de doenças crônicas, que envolvem cuidados nos diversos níveis de atenção. Outro ponto importante, que limita em parte a generalização dos resultados, foi a adoção de alguns critérios de inclusão. A definição adotada de indivíduo experimentado aos ARVs permitiu a inclusão de pacientes que não necessariamente tiveram exposição e/ou resistência às três classes iniciais de medicamentos (*i.e.* ITRN, ITRNN, IP). Isso limita a comparação com resultados de alguns estudos clínicos ou observacionais de pacientes multiexperimentados. Tal opção foi mantida para melhor descrição e entendimento dos pacientes em uso de novas drogas no país, a partir dos critérios de liberação adotados pelo MS.

Por fim algumas variáveis não mensuradas, em especial a adesão ao tratamento, podem ter influenciado em parte os resultados encontrados. Dados sociodemográficos como raça e escolaridade não puderam ser utilizados na análise devido ao grande número de perdas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil é reconhecido internacionalmente pelos esforços empregados para responder de forma organizada à epidemia do HIV-aids. Em 1985 instituiu o programa federal de controle da aids e desde então busca construir a resposta à epidemia na vanguarda do conhecimento, aliado à estreita parceria com a sociedade civil organizada. Em 1991, o Ministério da Saúde iniciou a disponibilização da zidovudina e atualmente oferece 21 ARV das cinco classes farmacológicas existentes para compor a TARV. Entre os anos de 2005 e 2012 o Brasil incorporou progressivamente os novos antirretrovirais disponíveis para uso clínico (enfuvirtida, darunavir, raltegravir, etravirina e maraviroc em fase final).

A partir de uma estruturada estratégia de liberação dos novos ARVs e confecção de esquemas de resgate orientados por especialistas (MRGs), é possível atualmente no Brasil atingir e manter a supressão viral na maioria dos pacientes multiexperimentados que iniciam terapia de resgate com DRV e/ou RAL e/ou ENF, mesmo fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos randomizados. Os dados deste estudo fortalecem as estratégias utilizadas no país para incorporação e liberação das novas drogas, incluindo a recomendação de troca de ENF por RAL em pacientes com viremia controlada.

Alguns desafios e pontos duvidosos ainda se fazem presentes e devem ser motivo de estudos adicionais e intensificação das políticas públicas no âmbito da saúde. Dentre eles destacam-se: a dificuldade em se manter adesão à TARV, que segue como grande responsável pelo surgimento de variantes resistentes do HIV e falhas nos primeiros esquemas de tratamento; melhor definição do número ideal de drogas ativas para compor um esquema de resgate efetivo; qual o impacto, em longo prazo, dos novos ARV na sobrevida e qualidade de vida das PVHA na prática clínica brasileira; e por fim, avaliações de custo-efetividade que tragam reflexões da sustentabilidade do programa de acesso universal ao tratamento do HIV, frente à incorporação dos novos medicamentos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEMAN, S. *et al*. Drug resistance at low viremia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, London, v. 16, n. 7, p. 1039-1044, May 2002.

BASTOS, F. I. Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.

BADRI, S. M. et al. How does expert advice impact genotypic resistance testing in clinical practice? Clin. Infect. Dis., Oxford, v. 37, n. 5, p. 708-713, Sept. 2003.

BIGGAR, R. J. *et al*. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*, vol. 99, p. 962, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Departamento de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – Suplemento III – Tratamento e Prevenção. Brasília, 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf. Acessado em: 02 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Departamento de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes. Brasília, 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consenso_gestantes_2010_vf.pdf. Acessado em: 02 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Departamento de DST e Aids. Recomendações para a terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf. Acesso em: 8 mai. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Departamento de DST e Aids. Recomendações para a terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2012, versão preliminar. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52140/consenso_adulto2012_principais_mudancas_pdf_11946.pdf. Acessado em 02 nov. 2012

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Departamento de DST e Aids. Recomendações para a terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Suplemento II – Critérios para Início de tratamento antirretroviral, 2010. Disponível em:

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/suplemento_II_web.pdf. Acessado em: 04 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Aids e DST. Ano VIII, nº 1, Dezembro de 2011. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/ver_o_preliminar_69324.pdf. Acesso em: 01 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Nota técnica no. 276/2011, de 13 de setembro de 2011. Assunto: diminuição do limite da carga viral para realização de genotipagem do HIV-1. Brasília, 14 set. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Suplemento IV - manejo da falha terapêutica. Critérios de indicação de etravirina para pacientes experimentados em terapia antirretroviral, 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/suplemento_iv_etravirina.pdf. Acesso em: 28 out. 2012.

CAHN, P. *et al*. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis*, Oxford, v.43, p.1347–1356, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (U. S.). 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for Aids among adolescents and adults. MMWR Recomm. Rep., Atlanta, v. 41, n. 51, p. 961-962, Dec. 1992.

CHUN, T. W. *et al*. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.95, n.15,p. 8869-8873, July 1998.

CLOTET, B. *et al*. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet*, New York, v. 369, n. 9568, p. 1169-1178, Apr. 2007.

COHEN, C. *et al*. Factors influencing darunavir/ritonavir efficacy in treatment-experienced HIV patients: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. In: 44th MEETING OF THE INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA, Toronto, 2006.

COHEN, C. Low-level viremia in HIV-1 infection: consequences and implications for switching to a new regimen. *HIV Clin. Trials*, St. Louis, v. 10, n. 2, p. 116-124, Mar.-Apr. 2009.

COHEN, M.S., GAY, C.L. Treatment to prevent transmission of HIV-1*. Clin Infect Dis*, London, v.15, n.50, Suppl 3:S85-95, May 2010.

DE CASTRO, N. *et al*. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin. Infect. Dis*., Oxford, v. 49, n. 8, p. 1259-1267, Oct. 2009.

DE MEYER, S. *et al*. Phenotypic and genotypic determinants of TMC114 (darunavir) resistance: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. In: 8th INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, Glasgow, 2006.

DHHS. PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, March. 2012. Disponível em: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Acesso em: 02 nov. 2012.

DI GIAMBENEDETTO, S. *et al*. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in treatment-failing patients: a clinical cohort study. *Antivir. Ther*., London, n. 12, n. 5, p. 835-839, 2007.

DRESSER, G.K., SPENCE, J.D., BAILEY, D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytocytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* , v.38, p.41-57, 2000.

DURANT, J. *et al*. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS*, v. 14, p.1333-1339, 2000.

EL-SADR, W.M. *et al*. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, Boston, v.355, p.2283, 2006.

ESTÉ, J. A.; TELENTI, A. HIV entry inhibitors. *Lancet,* New York, v. 370, n. 9581, p.81-88, July 2007.

ESTRELLA, M. et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, Oxford, v.43, p. 377, 2006.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (EACS). Guidelines, October 2011. Disponível em: www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf. Acesso em: 20 nov. 2011.

FÄTKENHEUER, G. *et al*. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, Boston, v.359, p.1442-55, 2008.

GALLIEN, S. *et al*. Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtida-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANS 138 trial. *J. Antimicrob. Chemother*., London, v. 66, n. 9, p. 2099-2106, Sept. 2011.

GATHE, J. *et al*. Efficacy of the Protease Inhibitors Tipranavir plus Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Analysis from the RESIST-1 Trial. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 43, p.1337–46, 2006.

GOOF, S. et al. Retroviral reverse transcriptase: synthesis and function. *J Acq Immune Def Synd*, v. 3, 817-831, 1990.

GRANGEIRO, A. et al. Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos anti-retrovirais no Brasil. *Rev Saude Publica*, São Paulo, v. 40, Suppl., p. S60-S69, Apr. 2006.

GREENE, W.C. et al. The molecular biology of immunodeficiency virus type 1 infection. *N Eng of Med*, v.324, p.308-315, 1991.

GREUB, G. *et al*. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*, London, v. 16, n. 14, p. 1967-1969, Sept. 2002.

GRINSZTEJN, B. *et al*. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled Trial. *Lancet*, New York, v. 369, p.1261–69, 2007.

GULICK, R. M. *et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, Boston, v.359, p.1429-41, 2008.

HARRIS M, LARSEN G, MONTANER JSG. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. AIDS, London, 22:1224–6, 2008.

HAUBRICH, R. *et al*. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: POWER 2. *AIDS*, London, v. 21, n. 6, p. F11-F18, Mar. 2007.

HEATON, R. K. *et al*. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, New York, v.75, p.2087, 2010.

HERNAN, M. A. *et al*. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology,* Baltimore, v. 19, n. 6, p. 766-779, Nov. 2008.

HILL, A., MOYLE, G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritonavir-boosted tipranavir vs. control protease inhibitor in the POWER and RESIST trials. *HIV Medicine*, Oxford, v. 8, p. 259–264, 2007.

HO, D. D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*, Boston, 333:450, 1995.

HOETELMANS, R. M. Pharmacological exposure and development of drug resistance in HIV. *Antiviral Therapy*, London, v.6(Suppl.2), p.37-47, 2001.

HOLLIS, S., CAMPBELL, F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*, London, v. 319, n. 7211, p. 670-674. Sept. 1999.

HUISMAN, M. T., SMIT, J.W., SCHINKEL, A.H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS*, London, v. 14, p.237-42, 2000.

HUSON, L. W.; CHUNG, J.; SALGO, M. Missing data imputation in two phase III trials treating HIV1 infection. J. Biopharm. Stat., London, v. 17, n. 1, p. 159-172, Jan. 2007.

JOHNSON, V. A. *et al*. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. *Top. HIV Med.*, San Francisco, v. 18, n. 5, p. 156-163, Dec. 2010.

KASHUBA, A. D. *et al*. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: how to predict success. *Lancet ,* New York, 30;379(9835):2409-11, 2012.

KATLAMA, C. *et al*. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*, London, v. 21, n. 4, p. 395-402, Feb. 2007.

KATLAMA, C. *et al*. POWER 1 and 2 combined final 144-week efficacy and safety results for darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100mg bid in treatment-experienced HIV patients. In: 9th INTERNATIONAL CONGRESS ON DRUG THERAPY IN HIV INFECTION, 2008, Glasgow.

KATLAMA, C. *et al*. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*, London, v. 23, n. 1, p. 1-12, Jan. 2009.

KATLAMA, C. *et al*. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir. Ther*., London, v. 15, n. 7, p. 1045-1052, 2010.

KELLEY, C. F. *et al*. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis,* Oxford, v.48, p.787, 2009.

KENWARD, M. G.; CARPENTER, J. Multiple imputation: current perspectives. *Stat. Methods Med. Res.,* London, v. 16, n. 3, p. 199-218, June 2007.

KERR, L. Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 10 cidades brasileiras. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2009.

KHANNA N. *et al*. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis,* London, v. 47, p.1093, 2008.

KITAHATA, M. M., et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N. Engl. J. Med., Boston, v. 360, n. 18, p. 1815-1826, Apr. 2009.

KULLER, L. H. *et al.* Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*, San Francisco, v.5, p.203, 2008.

LAFEUILLADE, A. et al. Differences in the detection of three HIV-1 protease inhibitors in non-blood compartiments: clinical correlations. *HIV Clin Trials*, St Louis, v. 3, p.27-35, 2002.

LALEZARI, J. P. et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N. Engl. J. Med., Boston, v. 348, n. 22, p. 2175-2185, May 2003.

LANDOVITZ, R. J., CURRIER, J. S. Postexposure Prophylaxis for HIV Infection. *N. Engl. J. Med*., Boston, [S.l.], v. 361, p. 1768-75, 2009.

LAURITSEN, J. M. (Ed.) EpiData Data Entry, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark, EpiData Association, 2000-2008. http://www.epidata.dk.

LAZZARIN, A. *et a*l. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N. Engl. J. Med*., Boston, v. 348, n. 22, p. 2186-2195, May 2003.

LAZZARIN, A. *et al*. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, New York, n. 370, v. 9581, p. 39-48, July 2007.

LICHTENSTEIN, K. A. *et al*. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis*, London, v.51, p.435, 2010.

LITTLE, R. J. Regression with missing X's: a review. J. Am. Stat. Assoc., Washington D. C., v. 87, n. 420, p. 1227-1237, Dec. 1992.

LORENZI, P. *et al*. Toxicity, efficacy, plasma drug concentration and protease mutations in patients with advanced HIV infection treated with ritonavir and saquinavir. *AIDS*, v.11, F95-F99, 1997.

LUCAS, G. M. *et al*. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS,* London, v.18, p.541, 2004.

MADRUGA, J. V. *et al*. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet*, New York, v. 370, n. 9581, p. 49-58, July, 2007a.

MADRUGA, J. V. *et al.* Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-Week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, New York, v. 370, n. 9581, p. 29-38, July 2007b.

MARKOWITZ, M. et al. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection Results of a 48-Week Controlled Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Hagerstown, v.46, p.125–133, 2007.

MARTÍNEZ-CAJAS, J. L. *et al*. Role of genetic diversity amongst HIV-1 non-B subtypes in drug resistance: a systematic review of virologic and biochemical evidence. *AIDS Rev*, Barcelona, v.10, n.4, p.212-23, 2008.

MICKEY, R. M., GREENLAND, S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am. J. Epidemiol*., Baltimore, v. 129, n. 1, p. 125-137, Jan. 1989.

MOLINA, J. M. *et al*. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*., Hagerstown, v. 46, n. 1, p. 24-31, Sept. 2007.

MOORE, R. D. *et al*. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. J. *Acquir. Immune Defic. Syndr.*, Hagerstown, v. 39, n. 2, p. 195-198, June 2005.

MOORE, R. D. *et al*. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clin Infect Dis*, Oxford, v.47, p.1102, 2008.

NAPRAVINIK, S. *et al*. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS*, London, v. 21, n. 7, p. 825-834, Apr. 2007.

NELSON, M. *et al.* Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*., Hagerstown, v. 40, n. 4, p. 404-412, Dec. 2005.

NETTLES, R. E. et al. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. JAMA, Chicago, v. 293, n. 7, p. 817-829, Feb. 2005.

NEUHAUS J. *et al.* Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS,* London v.24, p.697, 2010.

PERELSON, A. S. *et a*l. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, Washington, v. 271, p.1582-1586, 1996.

PHILLIPS, A. N. *et al*. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS*, London, v.21, p.1717, 2007.

RAY, M. *et al*. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. HIV-CAUSAL Collaboration, *AIDS*, London, v.24, p.123, 2010.

REYNES, J. *et al.* TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS*, Larchmont, v. 21, n. 8, p. 533-543, Aug. 2007.

RHEE, S. Y. *et al.* Predictive Value of HIV-1 Genotypic Resistance Test Interpretation Algorithms. *Clin Infect Dis*, Oxford, v.200, p.453–63, 2009.

RIBAUDO, H. *et al*. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/ml? An analysis of ACTG studies. In: 16th CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 2009, San Francisco.

RUBIN, D. B. Conceptual, computational and inferential benefits of the missing data perspective in applied and theoretical statistical problems. All. Stat. Arch., Jena, v. 90, n. 4, p. 501-513, Dec. 2006.

SAX, P. E., BADEN, L. R. When to start antiretroviral therapy-ready when you are? *N Engl J Med*, v.360, p.1897, 2009.

SCHOUB, B. D. AIDS & HIV In Perspective: A guide to understanding the virus and its consequences. *New York: Cambridge University Press*, 288, 1994.

SHAFER, R. W. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. Clin Microbiol, Rev. 2002. 15: 247-77

SILICIANO, J. D. *et al*. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med*, v.9, n.6, p.727-728, 2003.

SILVERBERG, M. J. *et al.* HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*, London, v.23, p.2337, 2009.

STEIGBIGEL, R. T. *et al*. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med*., Boston, v. 359, n. 4, p. 339-354, July 2008.

STEIGBIGEL, R. T. *et al*. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *Clin. Infec. Dis*., Oxford, v. 50, n. 4, p. 605-612, Feb. 2010.

SZWARCWALD, C. L. Taxas de prevalência de HIV e sífilis e conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis nos grupos das mulheres profissionais do sexo, no Brasil. Relatório técnico entregue ao Departamento de DIS, Aids e Hepatites Virais, 2009.

TALBOT A, et al. Retrospective analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 12 weeks in a Montreal cohort [abstract TUPE0112]. In: Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference (Mexico City, Mexico), 2008.

THOMPSON, M.A. *et al*. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*, Chicago, v. 308, p.387, 2012.

TOULOUMI, G. et al. Impact of missing data due to drop-outs on estimators for rates of change in longitudinal studies: a simulation study. Stat. Med., Chichester, v. 20, n. 24, p. 3715-3728, Dec. 2001.

TOWNER W, et al. Pilot study of switching enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 positive patients well controlled on an enfuvirtide based regimen [abstract TUPE0115]. In: Program and abstracts of the XVII International AIDS Conference (Mexico City, Mexico), 2008.

TUPINAMBÁS, U. et al. Treatment switch guided by HIV-1 genotyping in Brazil. Braz. J. Infect. Dis., Salvador, v. 10, n. 2, p. 82-88, Apr. 2006.

TURAL, C. et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. AIDS, London, v. 16, n. 2, p. 209-218, Jan. 2002.

UNAIDS - JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. World Aids day report, December, 2011. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf. Acesso em: 2 set. 2012.

WILLIG, J. H. et al. Darunavir outcomes study: comparative effectiveness of virologic suppression, regimen durability, and discontinuation reasons for three-class experienced patients at 48 weeks. AIDS Res. Human Retroviruses, Larchmont, v. 26, n. 12, p. 1279-1285, Dec. 2010.

WOOD, A. M.; WHITE, I. R.; THOMPSON, S. G. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clin. Trials*, London, v. 1, n. 4, p. 368-376, Aug. 2004.

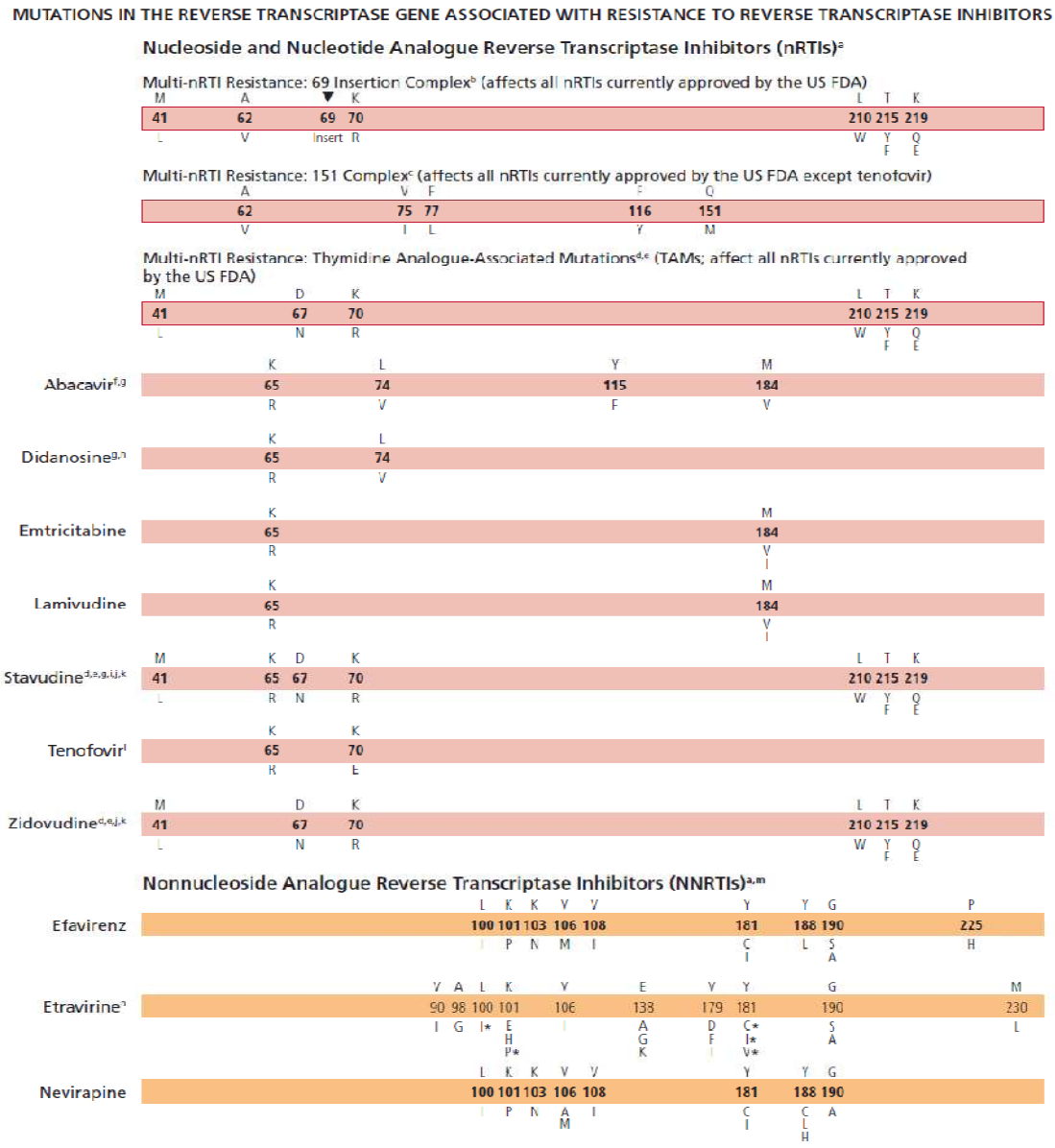
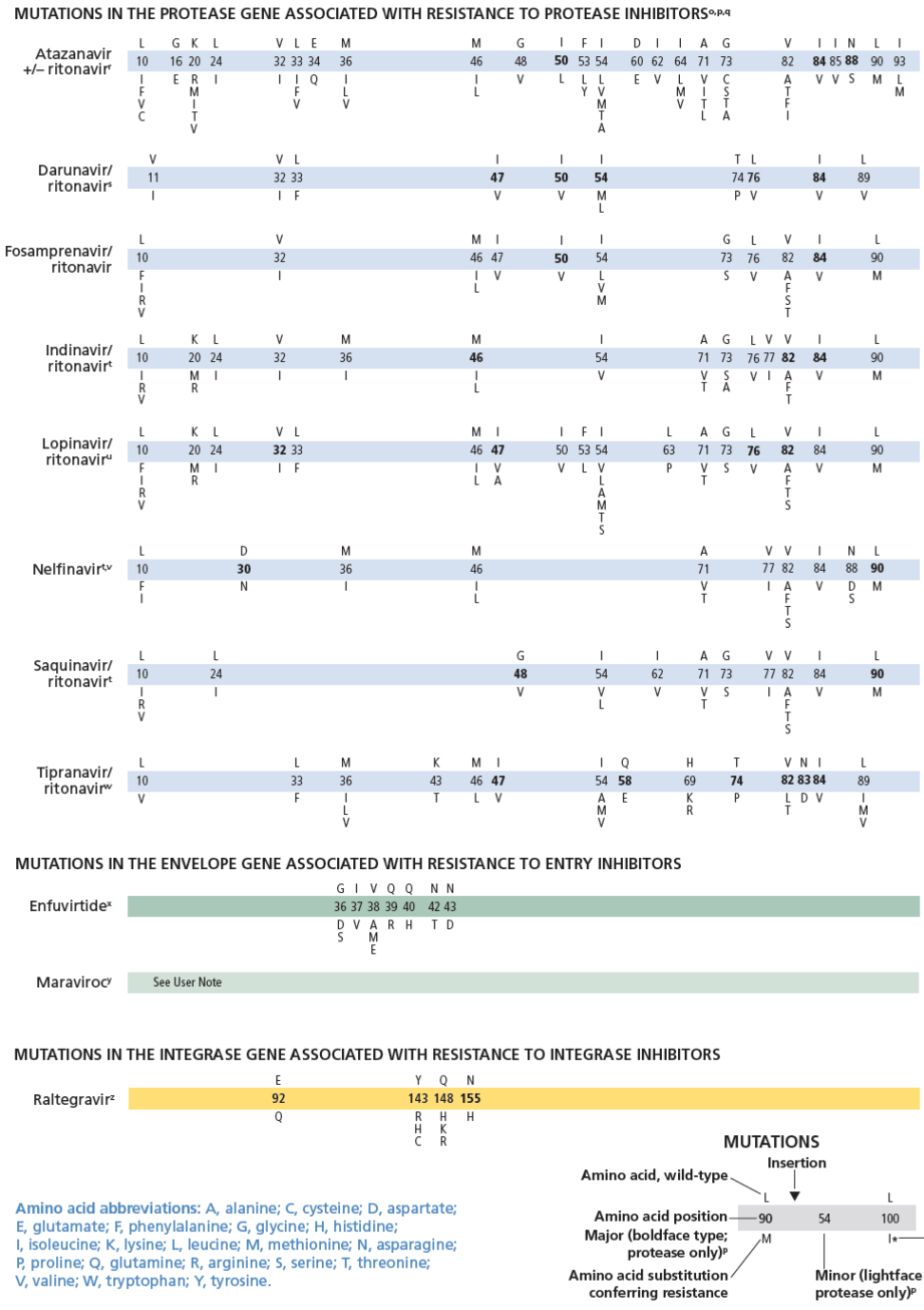
YAZDANPANAH, Y. et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin. Infect. Dis*., Oxford, v. 49, n. 9, p. 1441-1449, Nov. 2009.

YOUNG, J. *et al*. Efficacy, tolerability and risk factors for virological failure of darunavir-based therapy for treatment-experienced HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med,* Oxford, v.12, n.5, p.299-307, 2011.

ZOLOPA, A. *et al*. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*, v. 4, p.5575, 2009.

9. ANEXOS

Anexo 1 – Lista de mutações associadas à resistência (RAMs) na enzima transcriptase reversa – IAS - 2010



Anexo 2 - Lista de mutações associadas à resistência (RAMs) nas enzimas protease, integrase e no envelope viral – IAS - 2010