

Ariane Melaré Ramos dos Santos

**Efetividade virológica e imunológica de darunavir/ritonavir
associado a um esquema de base otimizado em pacientes
experimentados em terapia antirretroviral e infectados por HIV-1 :
estudo observacional retrospectivo no Instituto de Infectologia**

Emílio Ribas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientador: Prof. Dr. José Ernesto Vidal Bermúdez

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011
(a versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Ariane Melare Ramos dos
Efetividade virológica e imunológica de
darunavir/ritonavir associado a um esquema de base
otimizado em pacientes experimentados em terapia
antirretroviral e infectados por HIV-1 : estudo
observacional retrospectivo no Instituto de
Infecologia Emílio Ribas / Ariane Melare Ramos dos
Santos. -- São Paulo, 2019.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: José Ernesto Vidal Bermúdez.

Descritores: 1.Darunavir 2.Terapia de resgate
3.Sobreviventes de longo prazo ao HIV 4.Resposta
viral sustentada 5.Terapia antirretroviral de alta
atividade

USP/FM/DEB-137/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

Agradeço ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas, a seus pacientes, a seus médicos e professores por permitir que eu realizasse mais esse sonho e por me permitir fazer parte de sua história.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ao Programa de Pós-graduação do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias e à secretária Roseli pelo apoio e incentivo durante esta jornada.

Ao Dr Luís Brígido, Gisele, João, Fábio e toda equipe do Laboratório de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, pelo aprendizado durante meu estágio no setor e pela disponibilização das genotipagens, essenciais ao desenvolvimento deste projeto.

Ao colega Érique Peixoto, pelo apoio não apenas no desenvolvimento desta tese, mas também em inúmeros outros momentos.

Aos meus amigos, os antigos e os que tive o prazer de conhecer durante este caminho, pela compreensão durante minha ausência, pelo ombro amigo nos momentos difíceis e pela enriquecedora troca de experiências, conselhos e conhecimento.

Ao meu orientador José Vidal, por tornar esta experiência mais enriquecedora possível, pelo apoio, compreensão, incentivo e amizade durante todos esses anos.

A Alex, pelo amor diário, pela compreensão e por embarcar comigo nesta jornada.

Aos meus pais, irmãs e sobrinhas, por serem meu alicerce e minha maior torcida. Por me lembrarem quem eu sou, de onde vim e até onde posso chegar.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Contexto histórico e social	1
1.1.1	A aids no mundo	1
1.1.2	A aids no Brasil	6
1.2	Epidemiologia	7
1.3	Vírus da imunodeficiência humana.....	10
1.3.1	Classificação e estrutura	10
1.3.2	Replicação	12
1.4	Terapia antirretroviral.....	14
1.4.1	Mecanismo de ação e resistência	17
1.4.1.1	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos/nucleosídeos	17
1.4.1.2	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos	17
1.4.1.3	Antagonista de correceptor de quimiocina R5.....	18
1.4.1.4	Inibidor de fusão	19
1.4.1.5	Inibidores de integrase	19
1.4.1.6	Inibidores de protease	20
1.5	Darunavir	21
1.5.1	Principais ensaios clínicos que utilizaram darunavir/ritonavir ...	22
1.5.2	Principais estudos observacionais que utilizaram darunavir/ritonavir	26
1.5.3	Indicações para o uso de darunavir/ritonavir, segundo os principais guias de tratamento antirretroviral	29
2	JUSTIFICATIVA.....	31

3	OBJETIVOS.....	32
3.1	Objetivo primário.....	32
3.2	Objetivos secundários	32
4	MÉTODOS.....	33
4.1	Desenho	33
4.2	População do estudo.....	33
4.3	Local.....	33
4.4	Período	34
4.5	Pacientes.....	34
4.5.1	Critérios de inclusão.....	34
4.5.2	Critérios de exclusão.....	34
4.6	Procedimentos.....	35
4.7	Amostragem	37
4.8	Análise estatística.....	37
4.9	Aspectos Éticos	40
5	RESULTADOS.....	41
6	DISCUSSÃO	58
6.1	Perfil mutacional e de resistência ao início do resgate com darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado	60
6.2	Efetividade virológica.....	63
6.3	Efetividade imunológica.....	72
6.4	Perfil mutacional e de resistência ao darunavir/ritonavir pós-falha.....	73
6.5	Fatores associados à falha virológica.....	74
6.5.1	Má adesão e o papel na falha virológica.....	75
6.6	Limitações	79
7	CONCLUSÕES.....	81
8	ANEXOS	83
9	REFERÊNCIAS.....	93

Lista de Figuras

Figura 1 - Cascata de cuidado de pessoas vivendo com HIV/Aids, Brasil, 2015	9
Figura 2 - Estrutura do HIV	11
Figura 3 - Ciclo replicativo do vírus da imunodeficiência humana	14
Figura 4 - Evolução temporal de antirretrovirais e combinações aprovadas pela <i>Food and Drug Administration</i>	15
Figura 5 - Seleção dos pacientes que tiveram autorização para o início de darunavir/ritonavir, entre janeiro de 2008 a dezembro de 2012, e que estavam em seguimento clínico no Instituto de Infectologia Emílio Ribas	41
Figura 6 - Frequência de mutações de resistência associadas aos análogos à timidina em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir.....	43
Figura 7 - Frequência de mutações de resistência primárias para inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir.....	44
Figura 8 - Frequência de mutações de resistência primárias para inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir	44
Figura 9 - Frequência de mutações de resistência primárias para inibidores de protease em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir	45

Figura 10 - Frequência de mutações de resistência primárias para darunavir/ritonavir em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir.....	46
Figura 11 - Esquemas antirretrovirais utilizados antes do início de darunavir/ritonavir em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica.....	47
Figura 12 - Esquemas antirretrovirais iniciados junto ao uso de darunavir/ritonavir em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica.....	48
Figura 13 - Porcentagem de pessoas vivendo com HIV/aids e experimentadas em terapia antirretroviral que atingiram carga viral indetectável (CV <50 cópias/mL) nas semanas 48, 96 e 144, após início do resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado	50
Figura 14 - Porcentagem de pessoas vivendo com HIV/aids e experimentadas em terapia antirretroviral que atingiram carga viral <200 cópias/mL nas semanas 48, 96 e 144, após início do resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado.....	51
Figura 15 - Variação média de contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao basal, nas semanas 48, 96 e 144, após início do resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica	52

Lista de Tabelas

- Tabela 1** - Características epidemiológicas, virológicas e imunológicas de 173 pacientes infectados pelo HIV, experimentados em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com DRV/r 42
- Tabela 2** - Perfil de sensibilidade pré-tratamento de darunavir/ritonavir, segundo o algoritmo da *Stanford University* em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir 46
- Tabela 3** - Trocas de medicações realizadas, em relação ao esquema inicialmente prescrito com darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado em 173 pessoas vivendo com HIV/aids e experimentadas em terapia antirretroviral 49
- Tabela 4** - Análise de mutações para inibidores de protease e para darunavir/ritonavir e de perfil de sensibilidade de darunavir/ritonavir, de acordo com o algoritmo de Stanford, em genotipagens pré-tratamento e pós-tratamento, em pacientes em falha virológica nas semanas 96 e 144 de seguimento..... 53
- Tabela 5** - Características basais dos 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica que foram elegíveis para iniciar darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado: Comparação entre carga viral nas semanas 48, 96 e 144 de estudo.... 55
- Tabela 6** - Análise multivariada de 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral, que iniciaram esquema de resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado e que apresentaram carga viral detectada na semana 144* 57

Lista de Quadros

Quadro 1 - Ensaios clínicos que levaram à liberação de darunavir/ritonavir..... 26

Quadro 2 - Principais estudos observacionais brasileiros que avaliaram esquemas de resgate com darunavir/ritonavir e esquema de base otimizado em pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica..... 28

Quadro 3 - Principais estudos observacionais nacionais e internacionais que avaliaram esquemas de resgate com darunavir/ritonavir e esquema de base otimizado em pacientes infectados pelo HIV, experimentados em terapia antirretroviral e em falha virológica..... 71

Lista de abreviaturas

ANOVA: análise de variância

ANRS: *Agence Nationale de Recherches sur le*

AR-1: auto-regressivo de primeira ordem

ARV: antiretroviral

DHHS: *Department of Health and Human Services*

DRV: darunavir

DRV/r: darunavir/ritonavir

DTG: dolutegravir

EACS: *European Aids Clinical Society*

EBO: esquema de base otimizado

ENF: enfuvirtida

ETV: etravirina

FDA: *Food and Drug Administration*

FTC: entricitabina

GEE: equação de estimação generalizada (do inglês: *generalized estimated equation*)

GSS: escore de sensibilidade genotípico (do inglês *genotypic sensitivity score*)

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HSH: homens que fazem sexo com homens

IAL: Instituto Adolf Lutz

IAS-USA: International Antiviral Society – United States of America

IIER: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

INI: inibidor de integrase

IP: inibidor de protease

IP/r: inibidor de protease/ritonavir

IQR: intervalo interquartil

IST: infecção sexualmente transmissível

ITRN: inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo/nucleotídeo

ITRNN: inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo

LOCF: last observation carried forward

LPV/r: lopinavir/ritonavir

MVQ: maraviroque

OMS: Organização Mundial da Saúde

PVHA: pessoas vivendo com HIV/aids

QIC: critério de quasi-verossimilhança sob o modelo de independência

RAL: raltegravir

RTV: ritonavir

SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SQV/r: saquinavir/ritonavir

TAM: mutações dos análogos à timidina

TARV: terapia antirretroviral

TDF: tenofovir

TPV: tipranavir

TPV/r: tipranavir/ritonavir

UNAIDS: Programa Conjunto das Nações Unidas para HIV/Aids

Lista de siglas

céls/ μ L: células por microlitro

céls/mm³: células por milímetro cúbico

cópias/ml: cópias por mililitro

et al: entre outros

g/dL: gramas por decilitro

mg: miligrama

mL/min: mililitro por minuto

RESUMO

Santos AMR. *Efetividade virológica e imunológica de darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado em pacientes experimentados em terapia antirretroviral e infectados por HIV-1: estudo observacional retrospectivo no Instituto de Infectologia Emílio Ribas* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Apesar dos avanços nos últimos anos com a terapia antirretroviral (TARV), o cenário da multirresistência ainda constitui um desafio na prática clínica. Darunavir apresenta-se como o inibidor de protease (IP) com alta potência e maior barreira genética, sendo o IP preferencial para composição de esquemas de resgate. Poucos são os estudos de efetividade deste fármaco a longo prazo, no Brasil. **Objetivos:** Determinar a efetividade virológica e imunológica de darunavir/ritonavir (DRV/r) associado a um esquema de base otimizado (EBO) em pacientes experimentados em terapia antirretroviral, em 144 semanas de seguimento, e avaliar fatores associados à falha virológica. **Métodos:** Estudo de coorte observacional retrospectiva, realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, centro terciário em São Paulo, Brasil. Foram incluídos pacientes vivendo com HIV/Aids e experimentados em terapia antirretroviral, maiores de 18 anos, em falha virológica, que realizaram testes genotípicos e que iniciaram DRV/r associado a um EBO, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012. Foram avaliados prontuários e dados eletrônicos. Registraram-se a proporção de pacientes que alcançaram carga viral do HIV <50 cópias/mL e o aumento na contagem de linfócitos T CD4+, durante 144 semanas de seguimento. Utilizou-se o modelo de equação de estimação generalizada logística binária para identificar fatores associados à falha virológica. **Resultados:** O estudo incluiu 173 pacientes [120 (69,4%)homens] com as seguintes características [mediana (intervalo interquartil)]: idade, 48 anos (42-53); contagem de linfócitos T CD4+, 229 céls/mm³ (89-376); log₁₀ da carga viral do HIV, 4,26 log₁₀ (3.70–4.74); número de regimes antirretrovirais prévios, 6 (4-7); e duração da falha virológica, 100 meses (38-156). Noventa e oito (57%) pacientes eram susceptíveis ou tinham potencial baixo nível de resistência ao DRV/r. Após 144 semanas, 129 pacientes (75%) atingiram carga viral do HIV <50 cópias/ml e a variação média na contagem de linfócitos T CD4+ foi de 190 céls/mm³. Carga viral do HIV >100.000 cópias/mL e relato de má adesão foram associados à falha virológica na semana 144. **Conclusão:** DRV/r associado a um EBO demonstrou supressão virológica a longo prazo e reconstituição imunológica na maioria dos pacientes deste estudo. Elevada carga viral do HIV e relato de má adesão foram associados à falha virológica durante o seguimento.

Descritores: darunavir; terapia de resgate; sobreviventes de longo prazo ao HIV; resposta viral sustentada; terapia antiretroviral de alta atividade

ABSTRACT

Santos AMR. *Virological and immunological effectiveness of darunavir/ritonavir plus an optimized background regimen (OBR) in HIV- infected antiretroviral-experienced patients: a retrospective cohort study in Instituto de Infectologia Emílio Ribas* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introduction: Despite advances in antiretroviral therapy (ART) in recent years, the multidrug resistance is still a challenge in clinical practice. Darunavir appears as the protease inhibitor (PI) with high potency and greater genetic barrier, being the preferred PI for the composition of salvage therapy. There are few studies on the effectiveness of this drug in the long term in Brazil. **Objectives:** To determine the virological and immunological effectiveness of darunavir/ritonavir (DRV/r) plus an optimized background regimen (OBR) in antiretroviral-experienced (ART-experienced) patients at week 144 and factors associated with virological failure. **Methods:** This retrospective cohort study at a tertiary center in São Paulo, Brazil, included people living with HIV/Aids, ART-experienced patients aged ≥ 18 years with virological failure who had started DRV/r plus an OBR between January 2008 and December 2012 and had undergone a genotype test. Medical records and electronic databases were evaluated. The proportion of patients with viral load < 50 copies/mL and improved mean CD4+ T lymphocytes counts during the 144-week follow-up were assessed. A binary logistic generalized estimating equation was used to identify factors associated with failure. **Results:** The study included 173 patients (120 men) with the following baseline characteristics [median (interquartile range)]: age, 48 years (range, 42–53); CD4+ T lymphocytes count, 229 cells/mm³ (89–376); viral load, 4.26 log₁₀ (3.70–4.74); number of previous regimens, 6 (4–7); and duration of virological failure, 100 months (38–156). Ninety-eight (57%) patients were susceptible or had potential low-level resistance to DRV/r. After 144 weeks, 129 patients (75%) had viral load < 50 copies/mL and a mean increase in the CD4+ T lymphocytes count of 190 cells/mm³. Viral load $> 100,000$ copies/mL and poor adherence were associated with virological failure. **Conclusions:** DRV/r plus an OBR showed long-term virological suppression and immunological recovery in most patients of this study. High HIV viral load and report of poor adherence were associated with virological failure during follow-up.

Descriptors: darunavir; salvage therapy; HIV long-term survivors; HIV; sustained virologic response; highly active antiretroviral therapy

1 INTRODUÇÃO

A história da epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e de sua forma clínica avançada, a aids, abrange aspectos biológicos e psicossociais complexos. Desde os relatos dos primeiros casos em 1981, da identificação do vírus em 1983 e do desenvolvimento do primeiro antirretroviral (ARV), a zidovudina (AZT), em 1987, muito se tem aprendido em relação aos mecanismos de transmissão, instalação, evolução e manejo da infecção.^{1,2,3,4} Apesar dos conhecimentos adquiridos ao longo das últimas décadas, diante da incidência de novos casos, do envelhecimento da população, do avançar da resistência viral e da estagnação na produção de novos medicamentos, a aids permanece como desafio para a saúde pública global.⁵

1.1 Contexto histórico e social

1.1.1 A aids no mundo

A partir dos primeiros relatos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) em pacientes homens jovens, previamente saudáveis e com histórico de relações sexuais com homens (HSH), descritos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em junho de

1981, o mundo tomou ciência de uma nova e progressiva doença, inicialmente rotulada como "Gay-Related Immune Deficiency", posteriormente em 1982, denominada "Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids)". Diante desta publicação, novos relatos de doenças previamente associadas à imunossupressão, tais como o Sarcoma de Kaposi, foram descritos. A partir de então, inicia-se uma nova era em busca de conhecimento sobre essa nova doença.^{6,7,8}

Até o final de 1981, 270 casos de imunossupressão em homens HSH já haviam sido relatados, sendo que já havia ocorrido 121 mortes. Em dezembro de 1982, ocorreu a primeira descrição da doença em uma criança que recebeu transfusão sanguínea, além de outros 22 casos em crianças. Posteriormente, em 1983, foram reportados os primeiros casos em mulheres, parceiras de homens com aids, e novos relatórios do CDC sugeriram a possibilidade da aids ser causada por um agente infeccioso, transmitido por via sexual ou por exposição a sangue e seus derivados.⁴

Após esforços mundiais para identificação do agente causador, chegando inclusive a cogitar a participação do citomegalovírus e até do estimulante sexual amilnitrito,⁹ foi em 1983 a descrição do primeiro retrovírus pela Dra. Françoise Barré-Sinoussi e pelo grupo do Dr. Luc Montagnier, do Instituto Pasteur, na França, o qual denominaram Vírus Associado a Linfadenopatia (*Lymphadenopathy Associated Virus- LAV*). No entanto, em 1984 que o grupo do Dr. Robert Gallo, nos Estados Unidos da América (EUA), associou o retrovírus, denominado inicialmente por este de Vírus T- linfotrópico Humano III (*Human T- lymphotropic Vírus III -HTLV-III*), como agente causador da aids e anunciou o primeiro teste diagnóstico sorológico para a infecção.^{4,10}

A partir de 1985, o *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) libera o primeiro teste comercial para diagnóstico, iniciando-se o rastreio da infecção em doadores de sangue nos EUA. No mesmo ano, é realizada a primeira Conferência de aids, em Atlanta (EUA).⁴

Segue-se, desde então, uma mobilização social e política direcionada para o estudo dos mecanismos de transmissão, patogenia, diagnósticos e possíveis tratamentos para a aids. Setores públicos e privados engajados no desenvolvimento de medicações e tecnologias, além da criação de programas e serviços de saúde específicos para o apoio às pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).⁴ Dado impacto e conhecimento da rápida expansão da doença, em novembro de 1983 a Organização Mundial da Saúde (OMS) inicia a vigilância internacional, culminando na criação do “*The Special Programme on AIDS*”, posteriormente em 1988, denominado “*Global Programme on AIDS*”.⁴

Diante do fato de ser uma doença sexualmente transmissível, além de ter sido relacionada aos HSHs nos primeiros relatos, a aids se tornou um desafio não apenas como doença, mas também por envolver aspectos psicossociais profundos.¹¹ A falta de informação em relação à transmissão da doença enraizou preconceitos e culminou em aspectos éticos e legais nunca antes discutidos na sociedade. Já em 1983, foi realizada a primeira ação judicial por discriminação, após ameaça de despejo do seu prédio, de um médico que atendia pacientes com aids, nos EUA.⁴

Através da pressão da sociedade civil, por meio das organizações sociais, e da comunidade científica, inicia-se o processo de estudo e regulamentação de possíveis tratamentos para a infecção por HIV e para as doenças associadas. Investimentos foram realizados pelo setor público e privado e, em 19 de março de

1987, é aprovado pelo FDA o uso de AZT. Além disso, fica estabelecida a aceleração nos processos de aprovação de novos medicamentos. Diversas campanhas e protestos são realizados a fim de garantir o empenho na produção de novos fármacos e o cumprimento de direitos pelos portadores da infecção. Primeiro de dezembro de 1988 é marcado com o 1º *Aids Day*.⁴

A década de 90 é marcada pelo progresso e expansão de novas estratégias para combate e controle da infecção por HIV e da aids. Iniciam-se as primeiras medidas para a prevenção da exposição ocupacional, sendo considerado o uso de AZT como profilaxia pós-exposição (PEP), em 1990. Neste mesmo ano, este ARV é liberado para uso em crianças e, em 1994, inicia-se a recomendação do uso de AZT em gestantes, de modo a diminuir o risco de transmissão perinatal.^{3,4,12}

Em 1995, o desenvolvimento do primeiro inibidor de protease (IP), o saquinavir (SQV) e, em 1996, o desenvolvimento do primeiro inibidor de transcriptase reversa não nucleotídeo (ITRNN), a nevirapina (NVP), abriram luz aos primeiros resultados apresentados na Conferência de Vancouver (1996) a respeito da efetividade da “*highly active antirretroviral therapy*” (HAART) (atualmente denominada terapia combinada), estratégia que culminou na diminuição progressiva da morbidade e mortalidade por aids.^{3,4,12}

Também em 1996, iniciam-se as atividades da “*The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*”, a UNAIDS, órgão da Organização das Nações Unidas (ONU) para o combate à aids e à infecção pelo HIV.⁴ Segue-se à evolução exponencial em relação ao conhecimento do ciclo viral e possíveis alvos para novos antirretrovirais na década de 90, porém com o contraponto do surgimento dos primeiros relatos de resistência viral, mais um desafio na luta contra a infecção.^{1,4}

Em sequência, o início dos anos 2000 foi marcado pelo engajamento na produção de novos fármacos, mais potentes e com barreira genética mais alta. Iniciaram-se também as políticas de diminuição no preço das medicações, quebras de patentes e formulação de doses fixas combinadas, de modo a facilitar e expandir o tratamento, principalmente para países em desenvolvimento. Além disso, novas estratégias para prevenção surgiram, como a profilaxia pré-exposição (Prep), e se consolidaram, como a PEP. Também foi demonstrada a diminuição no risco de infecção em pacientes após a circuncisão.^{1,4}

A partir da primeira década dos anos 2000, já com a terapia combinada consolidada, novos paradigmas foram surgindo, incluindo a expansão das pesquisas em busca da cura e estudos que provassem a intransmissibilidade de PVHA com carga viral indetectável. Estudos mais recentes confirmaram que o tratamento precoce é uma forma de evitar a progressão à aids e, mais recentemente, o papel da terapia como prevenção, estabelecendo conceitos essenciais, tais como o indetectável=intransmissível (I=I).^{1,13,14}

A partir da Declaração Política de 2011 sobre HIV e aids, estabeleceram-se metas e compromissos para a resposta global ao combate ao HIV e à aids até 2015 e, desde então, esforços tem sido realizados de modo a se alcançar o fim da epidemia até 2030. Novas políticas foram criadas pelas lideranças mundiais, em conjunto com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), a fim de estabelecer metas concretas para se alcançar o fim da epidemia, sendo estas: até 2020, 90% das PVHA vivendo com HIV deverão saber do diagnóstico, 90% destas deverão estar em uso de terapia antirretroviral (TARV) e 90% deverão estar com carga viral suprimida. Tais metas foram definidas como 90-90-90.¹⁵

A perspectiva do alcance da cura inicia-se com o caso do “paciente de Berlim”, paciente soropositivo com leucemia, que estava há quatro anos em uso de TARV, com carga viral indetectável, que recebeu transplante alogênico de medula óssea de um doador com mutação no correceptor de quimiocina R5 (CCR5) e desde então não apresenta sinais de recidiva da viremia, ainda que não esteja mais em uso de qualquer ARV. Outras tentativas de uso de transplantes foram realizadas, impulsionando a corrida por novas estratégias no caminho para a descoberta da cura.^{1,16}

1.1.2 A aids no Brasil

No Brasil, o primeiro caso de aids foi reportado em 1983, ainda que casos tenham sido identificados desde meados de 1982. Desde então, os movimentos gays em conjunto com profissionais da saúde de diferentes áreas tomaram ciência da necessidade de medidas específicas de controle da doença, iniciadas primariamente no Estado de São Paulo, com a criação do Programa de Aids, órgão da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.¹⁷ Paralelamente, estados como Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, também com participação de organizações sociais, e instituições educacionais e de pesquisa, criaram seus respectivos programas em resposta à epidemia, impulsionando uma resposta do governo federal. A partir de então, em 1985, iniciou-se o Programa Nacional em Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, sendo então, implementadas as primeiras medidas pelo Ministério da Saúde.¹⁷

Neste contexto, globalmente muitos avanços diagnósticos, terapêuticos, sociais e legais foram alcançados desde o início das políticas voltadas a PVHA,

sendo que o Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a dispor de um programa de acesso gratuito e universal à TARV e tal política tornou-se modelo mundial no tratamento.^{4,17,18}

Estratégias já implementadas como a Prep e a PEP, a política de controle de danos para usuários de drogas injetáveis e o acesso universal à medicação vem colaborando com a diminuição da incidência de novas infecções e de mortes por HIV. Tal fato fica explícito ao se observar as taxas de mortalidade por HIV/Aids entre 2007 e 2017, período no qual houve queda de 14,8% (no coeficiente de mortalidade padronizado para o Brasil).^{15,19,20}

1.2 Epidemiologia

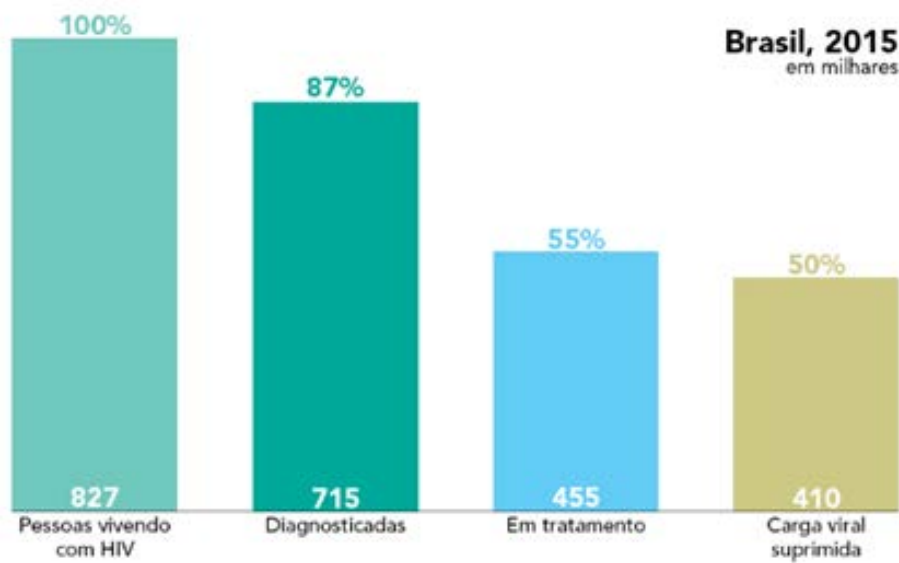
Segundo o último relatório da UNAIDS, de julho de 2019, estima-se que em 2018 por volta de 37,9 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo, sendo o número de novas infecções 1,7 milhões.²¹ Apesar de avanços na TARV e dos esforços para o aumento da cobertura de tratamento, a estimativa é de que apenas 23,3 milhões de indivíduos estavam em uso de TARV e que 770.000 mortes relacionadas à aids ocorreram em 2018.^{21,22}

No Brasil, de 2007 a junho de 2018 foram notificados 247.795 casos de infecção por HIV, 42.420 casos somente em 2017. A proporção entre os sexos mostra uma relação de 26 homens para cada 10 mulheres, tendo sido notificados, de 2007 a junho de 2018, 169.932 (68,6%) infecções em homens e 77.812 (31,4%) em mulheres. A faixa etária global mais comprometida é a de 20 a 34 anos, com 52,6% dos casos.¹⁹

Em relação às gestantes, foram notificados 116.292 casos, entre 2000 e junho de 2018, sendo 7.882 casos somente em 2017. Medidas como o fortalecimento do pré-natal tem aumentado a taxa de detecção da infecção durante a gestação e, conseqüentemente, vê-se redução de 42% (3,5 casos por 100.000 habitantes, em 2007, para 2,0 casos por 100.000 habitantes, em 2017) dos casos em menores de 5 anos, indicador de monitoramento de infecção transversal de HIV.¹⁹

Desde o início da epidemia (1980) até o último boletim epidemiológico (2018), 926.742 indivíduos foram notificados com aids, apresentando uma média anual de 40 mil novos casos, nos últimos cinco anos. De 2007 até 2017, queda na taxa de detecção de aids foi observada, com 20,2 e 18,3 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Em relação à distribuição por sexo, de 1980 a junho de 2018, 65,5% eram homens e 34,5% eram mulheres. Proporção aproximadamente similar entre homens e mulheres é observada entre os 25 e 39 anos, a faixa etária mais acometida.^{19,23}

Apesar dos esforços civis e das organizações envolvidas, foram notificados 327.655 óbitos por HIV/aids como causa básica, entre 1980 e dezembro de 2017. Queda de 14,8% no coeficiente de mortalidade padronizado foi observada entre 2007 e 2017, passando de 5,6 a 4,8 óbitos por 100.000 habitantes (**Figura 1**).^{19,23,24}



Fonte: Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

Figura 1 - Cascata de cuidado de pessoas vivendo com HIV/Aids, Brasil, 2015

Neste cenário, evidencia-se o aumento do número de pacientes experimentados em TARV, com aumento da sobrevida e longo histórico de doença, sendo que o número crescente de pacientes em falha terapêutica tem se tornado em problema relevante. Sabe-se que estes que apresentam supressão virológica parcial podem desenvolver novas mutações de resistência, o que favorecerá à perda de opções medicamentosas. Muito se tem discutido a respeito dos novos regimes para resgate dos pacientes falidos de tratamento, tanto como medida de saúde pública para diminuição de morbidades e novas infecções, quanto a fim de evitar o cenário da multirresistência.²⁵

1.3 Vírus da imunodeficiência humana

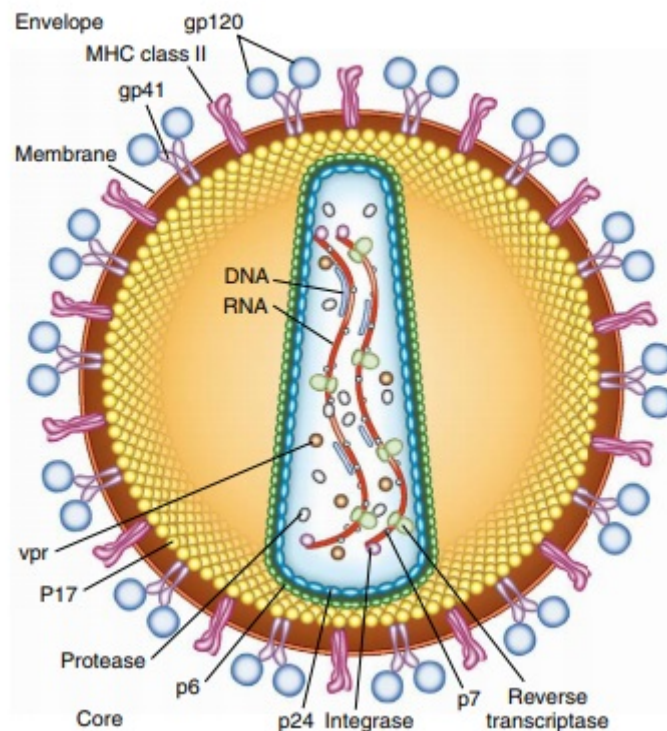
Desde a primeira descrição do retrovírus, em 1983, ocorreram muitas descobertas sobre a estrutura e fisiopatogenia do HIV, favorecendo o aprendizado sobre a evolução da doença e sobre os possíveis mecanismos de inibição e erradicação do vírus.

1.3.1 Classificação e estrutura

Foram encontrados dois tipos virais, HIV-1 e HIV-2, classificados na família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*. Além disso, o HIV-1 apresenta grande diversidade de linhagens, sendo dividido em três grupos: M (major), N (new) e O (outlier). Ademais, ainda há a divisão em subtipos do grupo M, o principal responsável pela disseminação global do HIV-1, que são classificados entre A-K. Tanto os diferentes grupos quanto os diferentes subtipos apresentam características e distribuição individuais. Em relação ao HIV-2, este apresenta menor diversidade, sendo propostos subtipos de A-H.^{26,27,28}

Em sua estrutura (**Figura 2**), o HIV apresenta-se como um vírus com envelope lipídico, onde estão inseridas as proteínas gp41 e gp120, responsáveis pela ligação do vírus à célula hospedeira e codificadas pelo gene *env* do RNA viral. Como tal membrana é derivada da célula hospedeira, também podem ser incorporadas outras proteínas, tais como moléculas de histocompatibilidade (MHC), CD44, proteínas de adesão (como as ICAM-1), entre outras.^{27,28,29} Abaixo do envelope, encontram-se a matrix (p17) e as proteínas estruturais do núcleo, estrutura denominada *core*, p24, p6, p2, p1 e peptídeos do nucleocapsídeo (p7),

todos codificados pelo gene *gag*. No *core*, localizam-se duas cópias de genoma RNA viral, associadas às enzimas protease, integrase e transcriptase reversa (TR), codificadas pelo gene *pol* e fundamentais para o processo de replicação viral. Além disso, outras proteínas virais, mais recentemente descobertas, apresentam funções regulatórias ou imunomoduladoras: *vif* (*viral infectivity protein*), *vpr* (*viral protein R*), *tat* (*transactivator of transcription*), *ver* (*regulator of viral protein expression*), *nef* (*negative regulatory factor*), além da *vpu* (*viral protein U*), presente apenas no HIV-1 e a *vpx* (*viral protein X*), presente apenas no HIV-2.^{26,27,28,29}



Fonte: Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2010 (com autorização dos editores).

Figura 2 - Estrutura do HIV

1.3.2 Replicação

Como um parasita intracelular obrigatório, o HIV não se replica fora das células humanas.²⁷ O ciclo replicativo inicia-se após a ligação das moléculas de superfície do HIV com receptores específicos na membrana da célula hospedeira. O principal receptor celular envolvido nesta ligação é o CD4, presente em linfócitos T CD4+ (denominado linfócito T helper), macrófagos/monócitos, eosinófilos, células dendríticas e em células microgliais.^{26,27} Uma vez ocorrido o encontro entre a proteína gp120 e o receptor CD4, tal ligação desencadeia uma mudança estrutural na membrana da célula hospedeira, permitindo a ligação com outro correceptor, o receptor de quimiocinas. Tal grupo de receptores são essenciais para a penetração do peptídeo gp41 na membrana celular hospedeira, permitindo a fusão desta com o envelope e a entrada do *core* viral na célula hospedeira. Desde a descoberta desses correceptores, diversos membros foram descritos, sendo que os principais correceptores envolvidos na replicação do HIV são o CCR5, presente principalmente em macrófagos, e o CXCR4, presente principalmente em linfócitos.^{27,29}

Dentro da célula, o RNA viral é transcrito em dupla fita de DNA, denominado DNA pró-viral, através da ação da transcriptase reversa (TR), enzima codificada pelo retrovírus. Através da ação da enzima integrase, o DNA pró-viral se integra ao genoma da célula hospedeira, estabelecendo a infecção até a vida útil da célula e de suas progenitoras, mecanismo importante na manutenção dos "reservatórios" virais.^{26,28}

A partir de então, moléculas de RNA viral podem ser utilizadas para confecção de proteínas virais, pelo próprio maquinário celular, ou mesmo exportadas para o citoplasma para composição de novas partículas virais

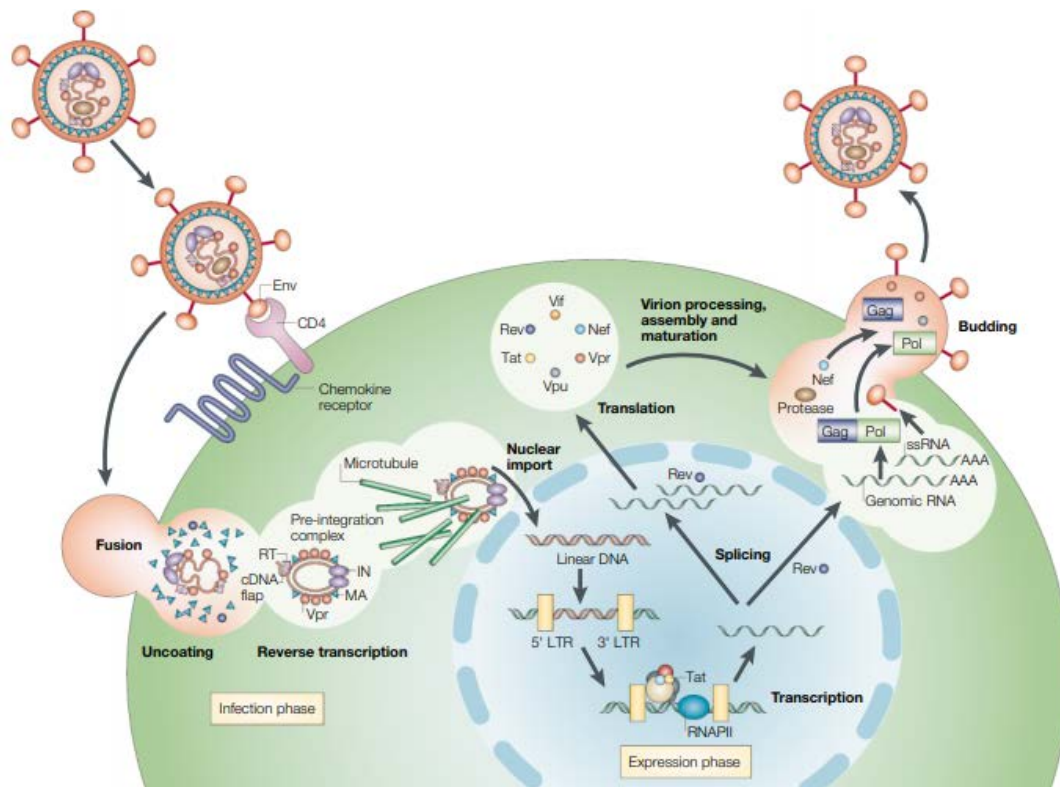
(vírions).²⁸ O processo de transcrição de DNA pró-viral em RNA mensageiro desencadeia a produção de proteínas regulatórias virais, inicialmente *Tat* e *Rev*, que promovem a transcrição de longas cadeias de RNA viral no núcleo e a consequente transcrição destas em proteínas estruturais e enzimáticas, as quais tem a função de inibir a produção de proteínas regulatórias da célula hospedeira, como as recentemente descobertas APOBEC3 (do inglês *apolipoprotein B messenger RNA [mRNA]-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3*) e TRIM5 α (do inglês *tripartite-motif-containing 5 α*), e propiciar a formação de partículas virais maduras.^{27,30}

Uma vez formadas as cadeias longas de RNA mensageiro, estas migram para o citoplasma para a produção de proteínas estruturais virais. Proteínas derivadas dos genes *gag* e *pol* formam a estrutura do *core* viral, concomitantemente, proteínas codificadas pelo gene *env* são responsáveis pela formação do envelope viral. Tais proteínas precursoras são clivadas pela enzima protease, de modo a produzir as estruturas finais p24, p17, p9, p7, além da gp120 e gp41 (estas últimas resultantes da clivagem da molécula precursora gp160).²⁷

Produzidos os componentes do capsídeo viral (duas cadeias de RNA viral, em conjunto com as enzimas virais, associadas às proteínas estruturas do *core*), esta partícula precursora ascende até a superfície da membrana celular, na qual é produzido o envelope viral e, a partir de então, o novo vírion. Tais vírions são liberados para o meio extracelular pelos linfócitos, enquanto que macrófagos e monócitos acumulam vírions inicialmente nos vacúolos, de onde são liberados para o meio extracelular (**Figura 3**).^{27,31}

A partir da evolução no conhecimento do ciclo biológico viral e da resposta imune desencadeada perante à infecção, foram e ainda estão sendo

desenvolvidas diversas estratégias para o combate ao vírus, culminando nas recomendações atuais para o diagnóstico e tratamento da infecção por HIV e almejando a descoberta de novas estratégias.



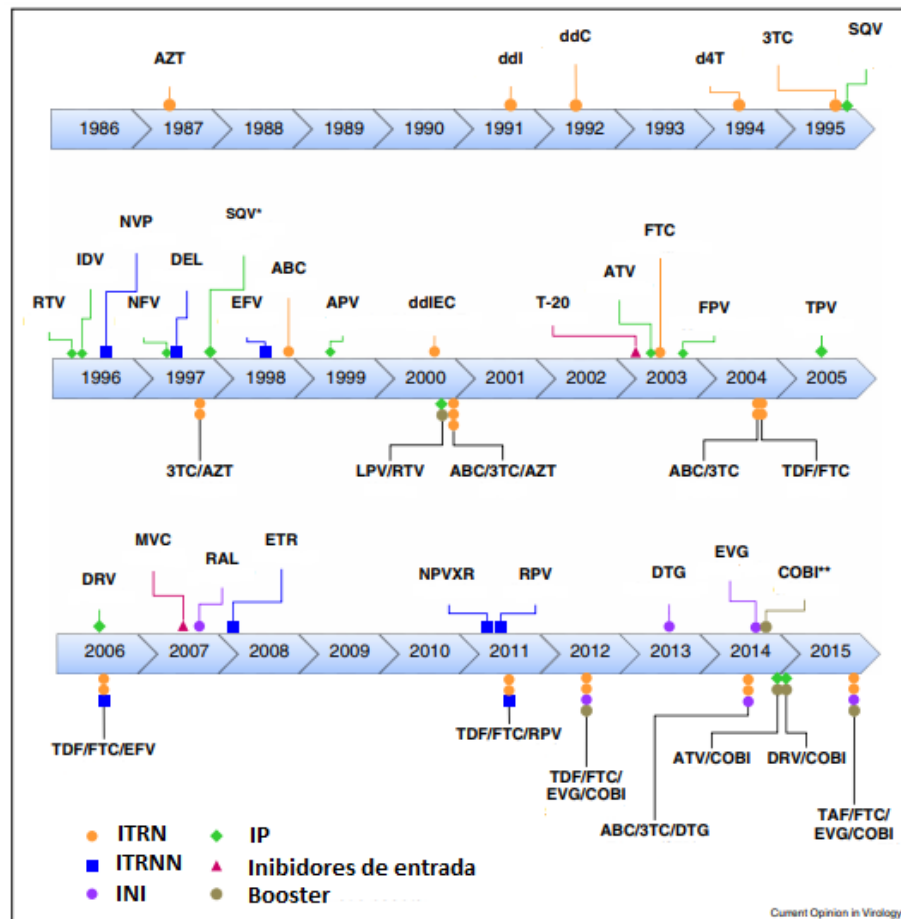
Fonte: Peterlin *et al.* 2003 (com autorização dos editores).

Figura 3 - Ciclo replicativo do vírus da imunodeficiência humana

1.4 Terapia antirretroviral

A partir da produção de AZT, o primeiro ARV com ação de inibição da TR e supressão do HIV em 1987, outros novos agentes foram produzidos, contemplando um total de seis classes distintas, cada qual com mecanismos de ação diferentes (**Figura 4**). Em busca do desenvolvimento de tratamentos mais efetivos para combate à infecção, o surgimento dos inibidores de transcriptase

reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN) na primeira metade da década de 90 e depois o desenvolvimento dos inibidores de protease (IP), sendo o saquinavir (SQV) o primeiro em 1995, foram marcos na história do enfrentamento da epidemia.³



Nota: 3TC: lamivudina; 3TC/AZT: lamivudina/zidovudina (Combivir); ABC: abacavir; ABC/3TC (Epizicom): abacavir/lamivudina; ABC/3TC/AZT(Trizivir): abacavir/lamivudina/zidovudina; ABC/3TC/DTG (Triumeq): abacavir/lamivudina/dolutegravir; APV: amprenavir; ATV: atazanavir; ATV/COBI: atazanavir/cobicistat (Evotaz); AZT: zidovudina; COBI: cobicistat; d4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ddl: didanosina; ddIEC: didanosina EC; DEL: delavirdina; DRV: darunavir; DRV/COBI: darunavir/cobicistat (Prezcobix); DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; EVG: elvitegravir; FPV: fosamprenavir; FTC: entricitabina; IDV: indinavir; LPV/RTV: lopinavir/ritonavir (Kaletra); MVC: maraviroque; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; NVPXR: nevirapina XR; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; T-20: enfuvirtida; TAF/FTC/EPV/COBI: tenofovir/entricitabina/elpitegravir/cobicistat (Genvoya); TDF/FTC (Truvada): tenofovir/entricitabina; TDF/FTC/EPV (Atripla): tenofovir/entricitabina/efavirenz; TDF/FTC/EPV/COBI (Stribild): tenofovir/entricitabina/elpitegravir/cobicistat; TDF/FTC/EPV (Complera): tenofovir/entricitabina/rilpivirina.*SQV: saquinavir soft gel; **COBI: cobicistat não tem ação antirretroviral, utilizado para aumentar a ação de elvitegravir e inibidores de protease. Fonte: Adaptado de Cihlar 2016 (com autorização dos editores).

Figura 4 - Evolução temporal de antirretrovirais e combinações aprovadas pela *Food and Drug Administration*.

A partir de então, com a melhora da sobrevida e do envelhecimento das PVHA, novos paradigmas surgiram, colocando em evidência a necessidade do surgimento de medicações mais potentes, diante do problema da resistência viral, e menos tóxicas, com melhores posologias e menores efeitos adversos. Surge, então, os IP de alta barreira genética como o tipranavir (TPV) e o darunavir (DRV), em 2005 e 2006, respectivamente, as primeiras associações de ARV, em formulação única e outros fármacos de terceira linha, tais como os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) de segunda geração delavirdina (DEL), etravirina (ETV) e rilpivirina (RPV), o inibidor de fusão enfuvirtida (ENF), o antagonista de CCR5 maraviroque (MVQ), e os inibidores de integrase (INI), raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG), elvitegravir (EVG) e, mais recentemente, bictegravir.^{3,32,33}

A introdução de DRV como medicação de terceira linha, em 2008, em conjunto com ENF, MVQ, ETV e RAL; a recomendação de início de TARV logo ao diagnóstico da infecção, em 2013; a instituição de DTG como esquema de primeira linha, em 2017 e, mais recentemente, a possibilidade de troca de ARV, por efeitos adversos indesejados, foram medidas importantes para a evolução no tratamento e estratégia para alcançar as metas 90-90-90 e o fim da epidemia em 2030, no Brasil.^{19,34,35}

1.4.1 Mecanismo de ação e resistência

1.4.1.1 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos/nucleosídeos

Primeiros ARV a serem utilizados, os ITRN agem impedindo a síntese de DNA viral pela TR. Esse mecanismo de inibição ocorre com a competição pelo sítio de ligação ao DNA viral, na terminação 3', impedindo a progressão na síntese do DNA viral em crescimento.^{36,37}

Dada escassez de medicações antivirais no início da epidemia, os ITRN foram amplamente utilizados em monoterapia ou terapia dupla e, mais recentemente, na composição da terapia combinada. Deste modo, casos de resistência foram identificados antes mesmo de 1993.^{36,37}

Dois mecanismos de resistências aos ITRN são conhecidos: (1) a dificuldade na incorporação do ITRN à cadeia terminal 3' do DNA viral e (2) a remoção do ITRN da cadeia terminal 3'. O primeiro está relacionado principalmente a mutações tais como M184V, K65R e do complexo Q151M. A remoção do ITRN da cadeia terminal 3', mediada pelo ATP ou pirofosfato está relacionada principalmente às mutações dos análogos da timidina (TAM).^{36,37,38}

1.4.1.2 Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Diferentemente dos ITRN, os ITRNN agem se ligando à TR, uma vez que apresentam alta afinidade pelo sítio hidrofóbico da molécula, inibindo sua ação.^{36,37}

Mutações que conferem resistência aos ITRNN situam-se no sítio hidrofóbico, diminuindo a afinidade do fármaco à TR. Nota-se também a presença de resistência intrínseca a essas medicações, como o que ocorre com o HIV-2 e alguns subtipos não-B, que são menos susceptíveis aos ITRNN e a alguns IP.^{36,37}

Em geral, o aparecimento de mutações aos ITRNN é fármaco dependente, sendo mais comum o surgimento da K103N, ao uso de efavirenz (EFV), embora também possa estar presente ao uso de NVP e conferir resistência a este ARV. A principal mutação associada ao uso da NVP é a Y181C, porém diversas outras mutações também estão implicadas na resistência a esta medicação.^{36,37,39,40}

Conhecida pela maior barreira genética, a ETV, ITRNN de segunda geração, apresenta mecanismo de resistência e seleção de mutações mais complexos, inclusive com a elaboração de escores, designando um peso para cada tipo de mutação. Sabe-se que o aparecimento de resistência está relacionado ao surgimento e acúmulo progressivo de mutações e que resistência cruzada pode existir, principalmente com mutações relacionadas ao uso prévio de NVP (Y181C, por exemplo).^{39,40}

1.4.1.3 Antagonista de correceptor de quimiocina R5

O maraviroque (MVQ), único antagonista de CCR5 utilizado atualmente na prática clínica, se liga à proteína gp120 da célula hospedeira, em conjunto com o correceptor R5. Utilizado em pacientes experimentados, nos quais for comprovado por teste específico, tropismo viral para o receptor CCR5.⁴⁰ O principal motivo de falha terapêutica se dá pela presença não detectada de

minoria de cepas com tropismo CXCR4. Resistência primária é rara, sem possibilidade de caracterização com os testes genotípicos, sendo avaliada pelos testes fenotípicos.^{36,37,38}

1.4.1.4 Inibidor de fusão

Capaz de inibir a interação entre a proteína gp41 e a célula hospedeira, impossibilitando a junção da membrana celular com a membrana viral, a ENF é o único inibidor de fusão disponível.^{36,38}

Apesar da alta potência, dados os custos, o uso subcutâneo e os efeitos adversos possíveis, a ENF se mantém indicada apenas em casos de alta resistência a múltiplas drogas e pacientes experimentados com tropismo dual/misto (DM) ou CXCR4. A resistência se dá a partir de mutações nas proteínas gp41 e gp120.^{36,38}

1.4.1.5 Inibidores de integrase

Antirretrovirais de alta potência, os INI são responsáveis pela inibição da integrase, enzima que transfere e integra a fita de DNA viral ao cromossomo hospedeiro, se ligando a esta e evitando a integração dos genomas. Atualmente, quatro INI estão disponíveis: raltegravir, dolutegravir, bictegravir e elvitegravir.^{36,38,41}

A resistência aos INI ocorre devido as mutações apresentadas interferirem na ligação dos INI na integrase. As principais mutações encontradas são N155H, E92Q, Q148HRK, G140SA, Y143CR, T97A. Com exceção da Y143CR, as demais mutações podem apresentar resistência cruzada ao elvitegravir. A associação Q148+G140 representa resistência ao DTG.^{36,38,41}

1.4.1.6 Inibidores de protease

Responsáveis pela inibição do sítio de ligação da enzima protease, os IP impedem a clivagem das proteínas precursoras em proteínas estruturais necessárias para maturação viral.^{26,33,36} Deste modo, partículas virais são produzidas, porém imaturas e não infectantes.³⁶

Atualmente, nove IP são liberados para uso pelo FDA, sendo: nelfinavir (NFV), SQV, indinavir (IDV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FPV), atazanavir (ATV), TPV, DRV e ritonavir (RTV) (este último utilizado em doses baixas para inibir a ação do citocromo P450, de modo a intensificar a ação dos demais IP).^{26,33,36}

Levando em consideração a alta barreira genética e a baixa prevalência de mutações de resistência em pacientes em falha virológica com esquemas baseados em IP, estes permanecem como primeira escolha para início de ARV em populações especiais, tais como em indivíduos com possibilidade de má adesão, e configuram-se como pilar nos esquemas de resgate.^{33,19}

O mecanismo de resistência se dá a partir da substituição de aminoácidos na molécula da protease, diminuindo a afinidade entre os IP e a enzima. Apresentam resistência cruzada entre as diferentes drogas, porém geralmente necessitam de uma ou mais mutações maiores e uma ou mais mutações acessórias para resistência efetiva.^{36,38}

1.5 Darunavir

O darunavir/ritonavir (DRV/r), aprovado pelo FDA, em 2006, figura-se como o IP com maior barreira genética e potência. *In vitro*, se liga fortemente e 100 vezes mais à protease do vírus selvagem e mantém sua atividade mesmo contra proteases multidroga resistentes.^{37,40,42}

Para composição de esquemas de resgate, o DRV é utilizado na dose de 600 mg de DRV associado a 100 mg de RTV, duas vezes ao dia, embora estudos realizados já mostraram não inferioridade da dose de 800 mg de DRV associado a 100 mg de RTV, para pacientes experimentados.^{40,43,44,45} São descritos poucos efeitos adversos, incluindo sintomas gastrointestinais e hiperlipidemia. Exantema e reações cutâneas graves, com síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, também foram descritos, mas em poucos casos. Assim como os demais IP, o antirretroviral é metabolizada via citocromo P-450, podendo interagir com outras medicações, particularmente SQV/r e LPV/r.⁴⁶

No contexto da resistência viral, segundo a lista de mutações da *International Antiviral Society – USA*, 2014, são consideradas mutações que reduzem a resposta ao DRV: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54M/L, 74P, 76V, 84V, 89V.⁴⁰ A diminuição da resposta é diretamente relacionada ao número de mutações, iniciando-se com a primeira mutação e, na presença de três ou mais, a resposta é fortemente reduzida. Entretanto, a resistência completa ao DRV é rara, devendo ser melhor avaliada quando encontrada.⁴⁰

Atualmente, sabe-se que DRV/r constitui o IP preferencial em pacientes experimentados, baseando-se em resultados de ensaios clínicos randomizados,^{47,48} ensaios clínicos não randomizados⁴⁹ e também em estudos observacionais.^{50,51,52,53}

1.5.1 Principais ensaios clínicos que utilizaram darunavir/ritonavir

Dentre os estudos iniciais e mais conhecidos estão os estudos POWER (*“Performance Of TMC114/r When evaluated in treatment-Experienced patients with PI Resistance”*) 1 e 2, ensaios clínicos, randomizados, multinacionais (POWER 1: Austrália, Brasil, Canada e Europa; POWER 2: Argentina e Estados Unidos da América), fase IIB, que compararam um esquema de base otimizado (EBO) associado a DRV/r ou a outro IP comparador.⁴⁸

Nestes ensaios clínicos, foram incluídos pacientes com infecção por HIV-1, maiores de 18 anos, com carga viral maior que 1000 cópias/ml, com pelo menos uma mutação para IP (consideradas: 30N, 46I/L, 48V, 50V/L, 82A/F/T/S, 84V E 90M), que estavam em uso de TARV com IP há, pelo menos, oito semanas, ter feito uso prévio de mais de um ITRN, que haviam falhado com o uso de ITRNN e feito uso de IP por, pelo menos, três meses ou mais. O uso prévio de ENF foi permitido nos dois ensaios e pacientes com hepatite B ou C, estáveis clinicamente, foram incluídos somente no POWER 1. Foram critérios de exclusão: hepatite A aguda, doença definidora de aids no momento da inclusão, randomização prévia em outro estudo para o braço em uso de DRV/r e uso de outro ARV em investigação.⁴⁸

Randomizaram-se os dois grupos, sendo que um recebeu DRV, na dose de 600 mg associado a 100 mg de RTV, duas vezes ao dia, ou outro IP/r comparador, escolhido a partir de análise genotípica pelo médico assistente. Ambos os grupos receberam, também, um EBO com ou sem associação com ENF. Resultados já na semana 12, mostraram queda de 1 log₁₀ cópias/ml na carga viral em 76% dos pacientes em uso de DRV/r e em 23% dos pacientes em

uso de outro IP. Na semana 24, tiveram queda de 1 log₁₀ cópias/ml na carga viral, 53% e 39% dos pacientes em uso de DRV/r associado a um EBO e 18% e 7% dos pacientes em uso de um IP/r comparador, nos estudos POWER 1 e 2, respectivamente.⁴⁸

Em análise posterior de eficácia na semana 48, foram randomizados 65 e 66 pacientes para o grupo em uso de DRV/r e 63 e 61 para o grupo em uso do IP/r controlador, nos estudos POWER 1 e 2, respectivamente. Nesta análise, 61% dos pacientes em uso de DRV/r apresentaram queda de 1 log₁₀ cópias/ml, contra 15% no grupo comparador. Ao analisar o número de pacientes com carga viral <50 cópias/mL, 45% dos pacientes em uso de DRV/r atingiram essa meta, enquanto apenas 10% no grupo em uso de outro IP/r apresentaram carga viral <50 cópias/mL.⁴⁸

Da mesma forma, outro ensaio clínico realizado para avaliar a eficácia do DRV/r foi o “*TMC114/r In Treatment-experienced pAtients Naive to lopinavir*” (TITAN). Neste, foram selecionados pacientes com doença menos avançada que os dos POWER 1 e 2 e realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, de fase III, não cego, multicêntrico (159 centros, em 26 países). Foram critérios de inclusão: pacientes infectados por HIV-1, maiores de 18 anos, experimentados (em uso de TARV, por pelo menos 12 meses), que nunca haviam feito uso de LPV/r, com carga viral >1000 cópias/mL. Pacientes com hepatites B e C, estáveis e sem programação para tratamento destas, e pacientes, na época, em pausa de tratamento prévio, também foram elegíveis. Foram excluídos pacientes com doença ativa definidora de aids (exceto sarcoma de Kaposi estável e síndrome consumptiva), com qualquer outra doença clínica importante e com qualquer evidência clínica ou laboratorial de alteração da

função hepática. Não foram incluídos, também, pacientes que fizeram uso de LPV, DRV, TPV, ENF ou outra droga ainda em investigação.⁵³

Os pacientes foram randomizados para receber EBO associado a DRV/r, na dose de 600 mg/100 mg, duas vezes ao dia, ou LPV/r, na dose de 400 mg/100 mg, também duas vezes ao dia. O objetivo primário desta análise foi o número de pacientes que alcançariam carga viral <400 cópias/mL, na semana 48. Os resultados, a partir da análise por protocolo, mostraram que 77% dos pacientes em uso de DRV/r associado ao EBO atingiram o objetivo primário, contra 68% do grupo em uso de LPV/r associado ao EBO. Dados semelhantes foram obtidos na análise por intenção de tratar (77% no grupo em uso de DRV/r e 67% no grupo em uso de LPV/r). Tais resultados comprovaram a não inferioridade e a superioridade do DRV/r em relação ao LPV/r, conforme já sugerido pelos ensaios POWER 1 e 2.⁵³

Do mesmo modo, outro estudo importante demonstrando a eficácia do DRV/r em pacientes experimentados, realizado pela *Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales* (ANRS), o ANRS 139 TRIO, ensaio clínico não randomizado, de não inferioridade, fase II, multicêntrico (49 clínicas, na França).⁴⁹

Neste, foram incluídos pacientes infectados pelo HIV-1, com carga viral >1000 cópias/mL, em uso de TARV por oito semanas ou mais, antes da inclusão; que nunca utilizaram RAL, ETV e DRV; com presença de três ou mais mutações principais para IP; susceptibilidade para DRV (segundo algoritmo da ANRS, com presença de três ou menos das seguintes mutações: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V, 89V) e pacientes em falha após esquema com ITRNN, mas com susceptibilidade preservada para ETV (três ou menos das

seguintes mutações: 98G, 100I, 101 Q/P/E, 103H/N/S/T, 106A/M, 108I, 138G/K/Q, 179D/E/F/G/I, 181C/I/V/H/L, 188C/H/L, 190A/C/E/Q/S, 225H, 227C/L, 230I/L, 236L, 238N/T, 318F). Pacientes com doença definidora de aids, câncer, gestantes, lactantes e em idade fértil foram critérios de exclusão. Além disso, pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina <50 mL/min), hemoglobina <7 g/dL, neutrófilos <500 células/ μ L e plaquetas <50000 células/ μ L também foram excluídos. Hepatites B e C foram incluídos apenas se não tivessem CHILD B ou C ou transaminases maiores que três vezes o valor normal.⁴⁹

Neste estudo, todos os pacientes receberam RAL (400 mg, duas vezes ao dia), ETV (200 mg, duas vezes ao dia) e DRV/r (600 mg de DRV associado a 100 mg de RTV, duas vezes ao dia). No total, 103 pacientes foram incluídos, sendo que, na semana 24, 90% destes apresentavam carga viral <50 cópias/mL (objetivo primário). Na semana 48, 86% mantiveram carga viral <50 cópias/mL e a variação de linfócitos T CD4+, em relação ao valor de base, foi de 108 células/ μ L.⁴⁹

Outros ensaios clínicos foram realizados a fim de comparar a eficácia do uso de DRV/r com outros ARV em pacientes experimentados. Os resultados estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Ensaios clínicos que levaram à liberação de darunavir/ritonavir

Estudo	Ano	Países / Desenho	Número de pacientes	TARV	Seguimento	Desfecho	Resposta
POWER 1 e 2 ⁴⁸	2003	1- Brasil, Canadá, Austrália, Europa 2- Argentina, EUA / Multicêntrico	255	DRV/r + EBO (110) vs. IP/r+ EBO (120)	48 semanas	CV < 50	45% vs. 10%*
TITAN ⁵³	2005 a 2007	26 países / Multicêntrico	595	DRV/r + EBO (298) vs. LPV/r + EBO (297)	48 semanas	CV < 50	71% vs. 60%*
ODIN ⁴⁵	2011	América Norte e América Latina, Europa, Ásia e Austrália / 21 centros	590	DRV 800mg + RTV 100mg 24h vs. DRV 600mg + RTV 100mg 12/12h	48sem	CV <50	72,1% vs. 70,9%*
TRIO ⁴⁹	2009	França / 49 centros	103	DRV/r + ETV + RAL + EBO	48 sem	CV <50	96%**

Nota: CV: carga viral; DRV/r: darunavir/ritonavir; EBO: esquema de base otimizado; ETV: etravirina; EUA: Estados Unidos da América; IP/r: inibidor de protease/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; RAL: raltegravir; RTV: ritonavir; TARV: terapia antirretroviral. * Resposta braço de intervenção *versus* controle **Estudo de braço único, não controlado.

1.5.2 Principais estudos observacionais que utilizaram darunavir/ritonavir

Diversos estudos observacionais foram realizados para avaliar a efetividade do DRV/r. Dentre estes, Delaugerre *et al.* realizaram coorte prospectiva, na qual foram incluídos pacientes em falha terapêutica com IP, que nunca fizeram uso de DRV/r, que iniciaram esquema de resgate com DRV/r após 2006 e que realizaram genotipagem antes de iniciar o fármaco. Dos 62 pacientes incluídos, 55% apresentaram carga viral <50 cópias/mL, na semana 36 e 66% que tiveram,

além do DRV/r, pelo menos mais um novo fármaco associado ao esquema, também atingiram carga viral <50 cópias/ml.⁵²

Nesse contexto, Vidal *et al.*, realizaram estudo prospectivo, em centro especializado em IST/Aids, em São Paulo. Foram incluídos 92 pacientes, em falha virológica com teste genotípico mostrando resistência a todos os IP disponíveis, antes da introdução de DRV/r no Brasil. Todos os pacientes receberam ao menos uma dose de DRV/r, entre abril de 2008 e junho de 2009, associado a um EBO. DRV/r mostrou ser susceptível na grande maioria de pacientes (>90%), fato que contribuiu para a elevada taxa de indetectabilidade (82,6%) na semana 48.⁴⁴

Outra coorte brasileira, porém retrospectiva, foi realizada por Biscione *et al.*, em 14 centros de sete Estados brasileiros. Nesta, foram incluídos pacientes experimentados (uma ou mais mutações para IP ou uso prévio de IP sem RTV) em falha terapêutica, que iniciaram DRV/r em associação com EBO, entre 2008 e 2010. O objetivo primário foi avaliar a porcentagem de pacientes com carga viral <50 cópias/mL, na semana 48, tendo uma margem de quatro semanas para mais e para menos. Foram utilizadas duas estratégias para análise de efetividade: 1, em que os resultados de carga viral antes de 44 semanas e após 52 semanas eram contabilizados como sendo da semana 48; e 2, na qual apenas resultados antes da semana 52 são utilizados. Os resultados mostraram-se semelhantes para ambas as estratégias, evidenciando efetividade de 72,6%, na estratégia 1, e 73,2%, na estratégia 2.⁵⁴ O **Quadro 2** resume os principais estudos observacionais brasileiros e seus resultados.^{44,55-59}

Quadro 2 - Principais estudos observacionais brasileiros que avaliaram esquemas de resgate com darunavir/ritonavir e esquema de base otimizado em pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica.

Referência	Direcionalidade temporal do estudo	Ano	Número de centros	Pacientes	≥3 mutações para darunavir/ritonavir do Painel POWER/DUET	TARV	Seguimento (semanas)	Desfecho CV < 50 cópias/mL	Resposta
Ribeiro et al ⁵⁵	Retrospectivo	2008 a 2010	3	108	10,2%	DRV/r +EBO	48 sem	Sim	80%
Biscione et al ⁵⁴	Retrospectivo	2008 a 2010	14	481	13,1%	DRV/r +EBO	48 sem	Sim	73%
Vidal et al ⁴⁴	Prospectivo	2008 a 2009	1	92	7,6%	DRV/r +EBO	48 sem	Sim	82,6%
Brites et al ⁵⁶	Retrospectivo	A partir de 2011	2	194	Sem informação	DRV/r, MVQ, ETV, ENF, RAL (58% DRV/r + RAL)	48 sem	Sim	74,7%
Schontag et al ⁵⁷	Retrospectivo	2007 a 2009	2	131	15,3%	DRV/r +EBO	48 sem	Sim	84%
Vidal et al ⁵⁸	Retrospectivo	2008 a 2016	1	92	7,6%	DRV/r +EBO	144 sem	Sim	71,7%

Nota: CV: carga viral; DRV/r: darunavir/ritonavir; EBO: esquema de base otimizado; ENF: enfuvirtida; ETV: etravirina; sem: semanas; TARV: terapia antirretroviral.*Os casos deste estudo foram também incluídos no estudo de Biscione *et al.*⁵⁴ **Os casos deste estudo são os mesmos incluídos no estudo de Vidal *et al.*⁴⁴

1.5.3 Indicações para o uso de darunavir/ritonavir, segundo os principais guias de tratamento antirretroviral

A indicação do uso deste ARV difere entre as diretrizes mundiais. A *European AIDS Clinical Society* (EACS), o *Department of Health and Human Services* (DHHS) e guidelines internacionais como o consenso Britânico, contemplam o uso de DRV/r tanto para início de TARV quanto como para terapia de resgate. Essa escolha baseou-se, principalmente, nos resultados do ensaio clínico *AntiRetroviral Therapy with TMC114 Examined In naïve Subjects* (ARTEMIS) estudo randomizado, aberto, de não inferioridade, com inclusão de 689 pacientes, no qual foram comparados pacientes virgens de tratamento, em uso de DRV/r (800mg/100mg, uma vez ao dia) ou LPV/r (800mg/200mg, uma vez ao dia, ou 400mg/100mg, duas vezes ao dia), ambos associados a TDF e FTC. Os resultados mostraram não inferioridade do DRV/r, em relação ao LPV/r, na semana 48 de tratamento, e melhor desempenho de DRV/r, após a semana 192.^{40,43,33,57}

Em contrapartida, a Organização Mundial da Saúde (OMS), já em 2013, e também em sua atualização de 2018, sugere a possibilidade de uso de DRV/r como medicamento de segunda linha, mas ainda mantém preferência pelo seu uso na composição de esquemas de resgate.⁶⁰

No Brasil, a preocupação com esquemas de resgate e uso de drogas com diferentes mecanismos de ação, em relação às já conhecidas, iniciou-se a partir de 2006, com a liberação de ENF, para composição de terapia de resgate.⁶¹

Em 2007/2008, nas Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2007/2008, o Ministério da Saúde incluiu informações referentes ao uso de DRV/r, reservando seu uso para

pacientes com genotipagem há menos de 12 meses, ausência de outro IP com atividade plena, DRV com atividade intermediária ou plena na última genotipagem e presença de, pelo menos, uma droga ativa (intermediária ou sensível) pertencente à outra classe de ARV.³⁴

Do mesmo modo, a atualização destas recomendações, colocadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2013, manteve o DRV/r reservado como medicamento preferencial de terceira linha, e também adiciona TPV, ETV, RAL e MVQ no arsenal terapêutico.²³ Recentemente, Nota Informativa de 2017 e a atualização do PCDT em 2018, do Ministério da Saúde, incorpora o uso de DTG, tanto para pacientes em início de TARV, quanto para pacientes em falha virológica, resguardando o uso do RAL para situações especiais,⁶² e introduz o DRV/r como medicamento de segunda linha, para pacientes sem opção de uso de ITRN e necessidade de compor esquema com DTG, além do uso já indicado em esquemas de pacientes multiexperimentados e multirresistentes.^{19,63}

2 JUSTIFICATIVA

Considerando que existe limitada informação em nosso meio e em nosso serviço sobre o desempenho dos esquemas de resgate contendo DRV/r, observando-se um número crescente de pacientes experimentados em uso de TARV e em falha virológica e a relevância da supressão viral como precursora da recuperação imunológica e como política de saúde pública para prevenir novas infecções e óbitos por HIV, propomos o presente estudo, visando avaliar, em condições de “vida real”, a efetividade virológica e imunológica de DRV/r em associação a um EBO e os fatores implicados na falha virológica. Vale a pena mencionar que os estudos brasileiros disponíveis avaliaram a efetividade de DRV/r e os fatores implicados na falha virológica até a semana 48. No presente estudo, pretendemos explorar esses parâmetros a longo prazo, avaliando a efetividade do tratamento até a semana 144 de uso de TARV.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Determinar a proporção de pacientes que apresentam carga viral <50 cópias/mL, na semana 144, durante o tratamento com DRV/r associado a um EBO.

3.2 Objetivos secundários

- 1- Determinar a proporção de pacientes que apresentam carga viral <200 cópias/mL, na semana 144, durante o tratamento com DRV/r associado a um EBO.
- 2- Determinar a variação da contagem de linfócitos T CD4+ no tratamento com DRV/r associado a um EBO, desde o início, até as semanas 48, 96 e 144 de tratamento;
- 3- Descrever o perfil de mutações que conferem resistência ao DRV/r;
- 4- Identificar fatores associados à falha virológica na semana 144;

4 MÉTODOS

4.1 Desenho

Coorte observacional retrospectiva.

4.2 População do estudo

Pacientes experimentados em TARV que iniciaram o uso de DRV/r associado a um EBO, de acordo com as orientações do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do Ministério da Saúde (MS).

4.3 Local

Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), centro de referência para PVHA, no Estado de São Paulo.

4.4 Período

Foram incluídos os pacientes que iniciaram DRV/r associado a um EBO, durante o período de janeiro de 2008 até dezembro de 2012, seguindo as normas do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do MS.

4.5 Pacientes

4.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes ≥ 18 anos, infectados por HIV-1, acompanhados no IIER, que iniciaram DRV/r como parte de um esquema de resgate, seguindo as recomendações do Departamento Nacional de IST/Aids, do Ministério da Saúde, e que tiveram seus testes genotípicos realizados no Laboratório de Virologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL).

4.5.2 Critérios de exclusão

Impossibilidade de acesso ao prontuário (não encontrado, inativo, sem registro), ausência de informações suficientes para este estudo, início de DRV/r por outro motivo que não tenha sido falha virológica, perda de seguimento e pacientes que participaram de ensaios clínicos durante o período estudado;

4.6 Procedimentos

Neste estudo foram avaliados os pacientes que receberam DRV/r associado a um EBO, escolhido segundo o histórico de tratamento do paciente e os resultados dos exames de genotipagem. Esse esquema foi definido pelo médico do paciente. Usualmente, o emprego das denominadas “antirretrovirais de uso restrito” (RAL, ETV, MVQ, TPV/r, DRV/r e ENF), como parte de um EBO, depende da escolha do médico assistente, após avaliar as sugestões do Médico de Referência de Genotipagem (MRG), seguindo as orientações do Programa Estadual de IST/Aids do Estado de São Paulo e as recomendações do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do MS.

A escolha dos esquemas de resgate do presente estudo utilizou como base as Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2007/2008,³⁴ guia do MS vigente na época. Portanto, foram avaliados esquemas de resgate que foram estruturados dentro do painel de medicamentos disponíveis na rede pública. Os critérios de indicação de DRV/r, conforme citado anteriormente, seguiram também as Recomendações do MS e incluem: 1) teste de genotipagem realizado no máximo 12 meses antes da troca para DRV/r; 2) ausência de outro IP/r com atividade plena, na última genotipagem; 3) atividade (intermediária ou sensível) do DRV/r, na última genotipagem; 4) presença de uma droga ativa (intermediária ou sensível na última genotipagem) pertencente às outras classes de ARV, seja ITRN, ITRNN ou ENF (no caso de pacientes virgens desse medicamento).³⁴

As informações pregressas de cada paciente foram coletadas através da revisão de prontuários, mediante ficha estruturada (ANEXO I), e resultados de contagem de linfócitos T CD4+ e cargas virais do HIV-1 obtidos no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral.⁶⁴ Foram avaliados os resultados das contagens de linfócitos T CD4+ e a carga viral do HIV-1, antes do início do esquema e nas semanas 12, 24, 48, 96 e 144 de tratamento. Os exames prévios ao início do esquema contendo DRV/r deveriam ter sido realizados com até 3 meses de antecedência. Os resultados que não se enquadrassem nas semanas dos controles foram anotados considerando um intervalo máximo de quatro semanas antes ou depois da semana proposta.

Foram incluídos os relatos de efeitos adversos aos ARV, troca ou suspensão de quaisquer ARV e eventos clínicos relacionados à infecção pelo HIV-1, que estavam descritos em prontuários ou em prescrições. Foi considerada troca de ARV a alteração em qualquer droga do esquema inicialmente proposto pelo médico assistente para composição do EBO. As trocas ou suspensões registradas, porém sem descrição de motivo para tal conduta e pacientes que tiveram a troca da ENF por RAL, conforme orientação do MS,²⁵ também foram contabilizados.

Foram analisadas as genotipagens pré-tratamento de todos os pacientes incluídos e as genotipagens realizadas durante o tratamento, dos pacientes em falha virológica, de modo a avaliar o surgimento de novas mutações de resistência ao decorrer do seguimento. As genotipagens que foram analisadas neste estudo foram realizadas no Laboratório de Virologia do IAL. Para a identificação das mutações, utilizou-se a lista da IAS – USA, 2014.³⁹ Recente atualização da lista da IAS – USA, de 2017, não mostrou alterações nas mutações para DRV/r.⁶⁵

Foram avaliados o perfil de resistência do DRV e de todos os ARVs, utilizando-se o algoritmo da *Stanford University* (Stanford).⁶⁶

Foram contabilizados os relatos de má adesão, sendo que, considerou-se qualquer relato desse evento, descrito em prontuário pelo médico, durante o tempo de seguimento. O seguimento do paciente foi finalizado nas seguintes situações: falecimento durante o período do estudo, perda de seguimento ou apresentação de efeitos adversos que levaram à suspensão definitiva do esquema de resgate.

4.7 Amostragem

Após consulta ao Programa Estadual de IST/Aids do Estado de São Paulo, obtivemos uma lista de 399 pacientes, que tiveram aprovada a solicitação de DRV/r como parte de esquema de resgate e que constituíram nosso universo de casos, a partir do qual avaliamos os critérios de inclusão.

4.8 Análise estatística

Os dados foram tabelados utilizando-se o programa Microsoft Excel. As análises de efetividade foram realizadas por base em “intenção de tratar”, aplicadas para estudos observacionais.⁶⁷⁻⁶⁹

As variáveis contínuas foram expressas em mediana e intervalo interquartil (IQR) e comparados por análise de variância (ANOVA) ou teste U de

Mann-Whitney conforme o caso, depois de avaliadas premissas de normalidade (kurtosis, Skewness ou teste de Kolmogorov-Smirnov). As variáveis categóricas foram expressas como proporções e comparados usando teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Para efeitos de análise, foram atribuídas notas ao perfil de sensibilidade do DRV/r, pelo algoritmo de Stanford, assumindo: susceptível = 5, potencial baixo nível de resistência = 4, baixo nível de resistência = 3, resistência intermediária = 2, resistência plena = 1. Foram contabilizados os escores de sensibilidade genotípico (GSS) dos esquemas de resgate utilizados, considerando a somatória de notas atribuídas a cada ARV, de acordo com o perfil de sensibilidade pelo algoritmo de Stanford, sendo: susceptível e potencial baixo nível de resistência = 1, baixo nível de resistência = 0,5 e resistência intermediária ou plena = 0 (medicações de terceira linha não utilizadas previamente = 1). Além disso, categorizamos os valores de idade na mediana amostral (≥ 48 anos *versus* < 48 anos); número de mutações dos análogos à timidina (TAM) em ≥ 3 e < 3 ; escore de sensibilidade ao darunavir (> 3 *versus* ≤ 3); contagem de linfócitos T CD4+ em ≥ 350 células/mm³ *versus* < 350 células/mm³; a carga viral em ≥ 100.000 cópias/mL (*versus* < 100.000 cópias/mL).

Para avaliação da carga viral (categorizada em detectável *versus* indetectável) nos tempos 0, 12, 24, 48, 96 e 144 semanas, foi utilizado um modelo longitudinal de equação de estimação generalizada (do inglês “generalized estimated equation”- GEE) logístico binário. Tal modelo permite avaliação de variáveis de naturezas distintas e em medidas repetidas, além de ajustar os resultados considerando as possíveis perdas de seguimento, habituais em estudos longitudinais.^{70,71}

Para seleção das variáveis independentes que entraram no modelo, optou-se pelos critérios de parcimônia, testes de aderência (menores valores de critério de informação Akaike e Bayesiano) e referenciais teóricos de trabalhos semelhantes. Portanto, foram utilizadas no modelo as variáveis demográficas idade e sexo, além de número de TAM, escore de sensibilidade ao DRV/r, contagem de linfócitos T CD4+ e a carga viral basais, categorizados conforme descrição anterior, número de drogas de terceira linha presentes no EBO, uso concomitante de RAL, além de adesão descrita no prontuário.

As variáveis independentes foram as mesmas do modelo logístico transversal. O odds ratio foi obtido por meio da função de ligação canônica do tipo logit. Estabeleceu-se a matriz de correlação como autorregressiva de primeira ordem (AR1) e a matriz de covariância como estimador robusto. A qualidade de ajuste do modelo longitudinal foi feita pelo teste de aderência critério de quasi-verossimilhança sob o modelo de independência (QIC).

Calcularam-se os valores de proporção de carga viral indetectável (intervalo de confiança de 95%) e a média marginal estimada de linfócitos T CD4+ em relação ao basal (média e erro padrão) usando-se o modelo longitudinal de GEE logístico binário e Poisson, respectivamente, nos tempos 0, 12, 24, 48, 96 e 144 semanas.

As análises foram realizadas no software SPSS 24.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Todos os testes foram bicaudais. *P*-valor <0,05 foi considerado significativo.

4.9 Aspectos Éticos

O protocolo foi revisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do IIER e pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pesquisadores apresentaram o Termo de Confidencialidade (ANEXO II), uma vez que foi dispensado o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devido à natureza retrospectiva deste estudo.

5 RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados 399 pacientes, para os quais foi liberado DRV/r pelo Departamento Estadual de HIV/Aids, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012, sendo que 173 pacientes preencheram os critérios para inclusão no estudo (**Figura 5**).

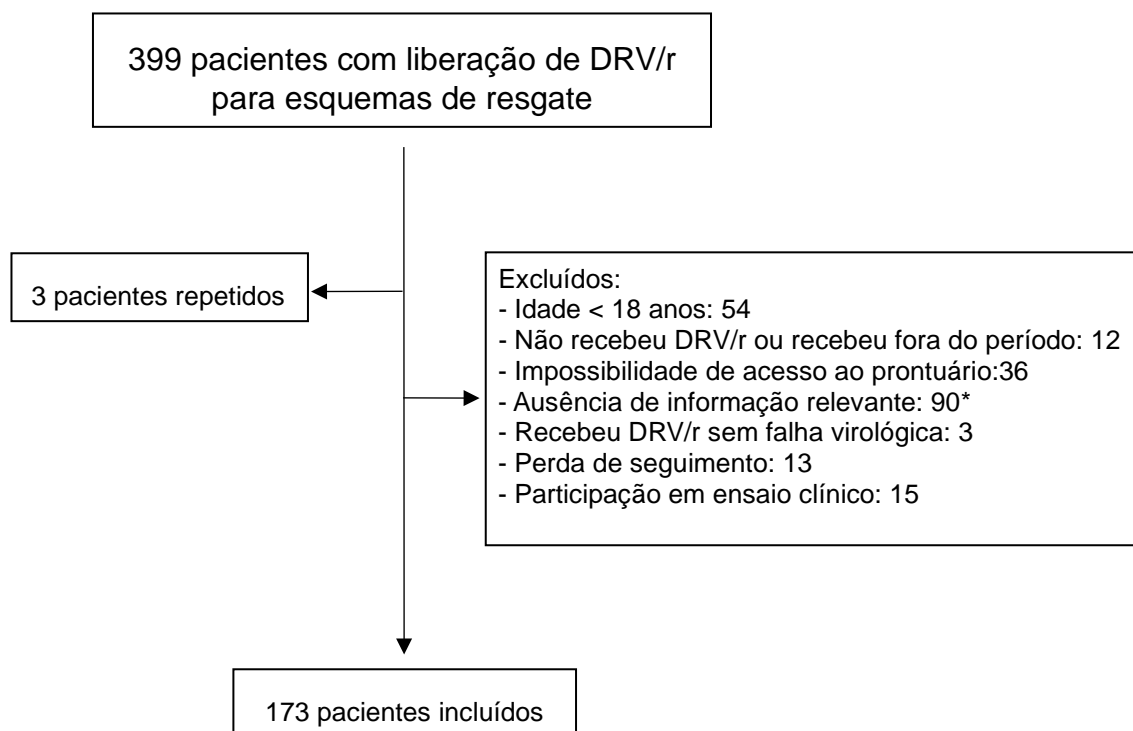


Figura 5 - Seleção dos pacientes que tiveram autorização para o início de darunavir/ritonavir, entre janeiro de 2008 a dezembro de 2012, e que estavam em seguimento clínico no Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Nota: DRV/r: darunavir/ritonavir. *Sendo 83 por ausência de genotipagem realizada no Instituto Adolf Lutz.

As principais características epidemiológicas, virológicas e imunológicas, além do histórico de TARV, dos pacientes incluídos estão resumidas na **Tabela 1**. A mediana de idade foi de 48 anos, 69,3% homens (n=120). A mediana de linfócitos T CD4+ basal foi de 229 céls/mm³, sendo que 68% (n=118) já haviam apresentado alguma doença oportunista prévia. Em relação ao tempo de doença, os pacientes apresentam uma mediana de 15 anos de diagnóstico, com 13 anos em TARV. Corroborando as características de pacientes experimentados, os pacientes incluídos apresentaram uma mediana de seis esquemas de ARV prévios, tendo quase 90% (n=155) com histórico de uso prévio de ITRN, ITRNN e IP/r.

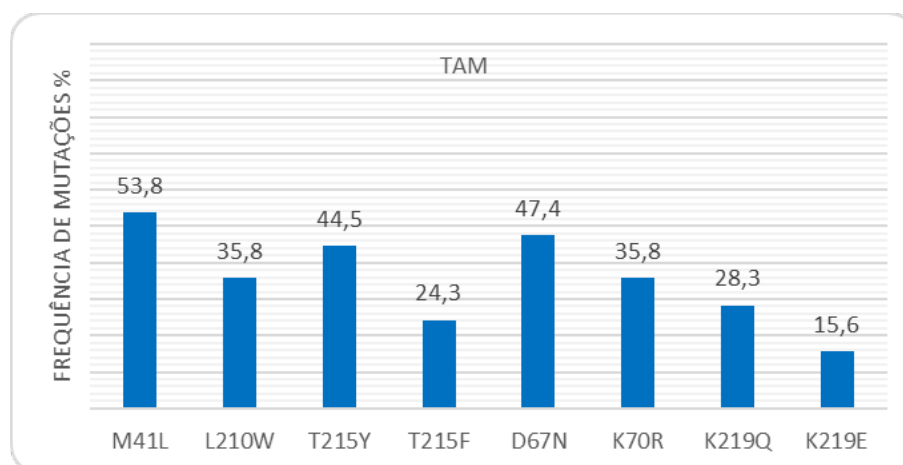
Tabela 1 - Características epidemiológicas, virológicas e imunológicas de 173 pacientes infectados pelo HIV, experimentados em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com DRV/r

Características	Valor
Idade (anos) ‡	48 (42–53)
Homens (%)	120 (69,3)
Tempo de diagnóstico da infecção por HIV (anos) ‡	15 (12–19)
Doença oportunista prévia (%), N=168	118 (68,2)
Nadir de linfócitos T CD4+ (células/mm ³)‡	89 (26–174)
Linfócitos T CD4+ (células/mm ³) basal‡	229 (89–376)
Log carga viral basal (cópias/mL)	4,26 (3,7 – 4,74)
Monoterapia (%), N=147	27 (15,6)
Terapia dupla (%), N=149	91 (52,6)
Uso prévio de ITRN, ITRNN e IP/r (%), N=168	155 (89,6)
Uso prévio de EFV e NVP (%), N=165	
EFV	83 (48,0)
NVP	28 (16,2)
Ambos	29 (16,8)
Uso prévio de enfuvirtida (%), N=159	17 (9,8)
Uso prévio de raltegravir (%), N=155	3 (1,7)
Uso de fosamprenavir ou amprenavir (%), N=155	32 (18,5)
Uso prévio de IP sem <i>booster</i> (%), N=156	136 (78,6)
Número de esquemas de TARV prévios‡	6 (4–7)
Tempo de falha virológica (meses)‡	100 (38–156)
Escore de sensibilidade genotípico (Stanford)‡:	2,0 (2,0–2,75)
0 – 1,5 (%)	40 (23,1)
2,0 – 2,5 (%)	90 (52)
≥3,0 (%)	43 (24,8)

Nota: ‡ mediana e intervalo interquartil (IQR). EFV: efavirenz; IP/r: inibidor de protease/ritonavir; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; NVP: nevirapina; TARV: terapia antirretroviral

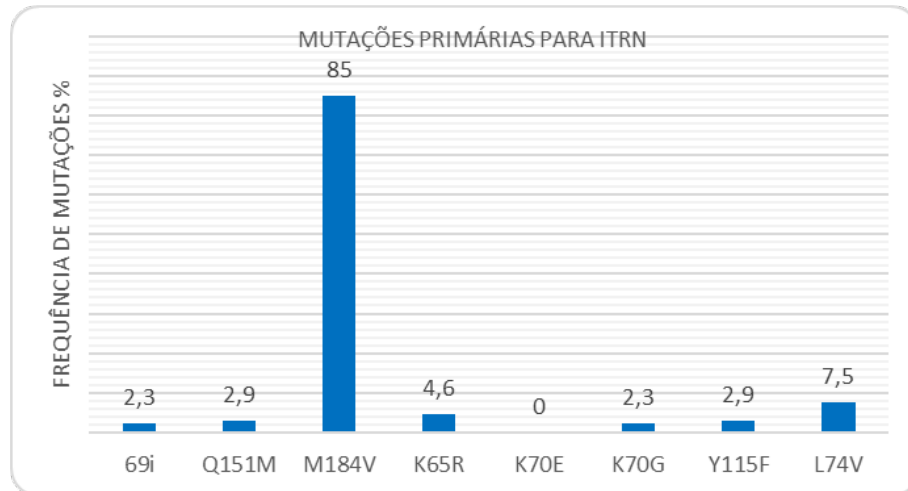
Foram analisadas as genotipagens dos pacientes incluídos e definidas a prevalência dos subtipos e a frequência de mutações de resistência associadas às TAM, das mutações primárias para ITRN, ITRNN e IP (**Figuras 6, 7, 8 e 9**). Em relação às TAM, observou-se que apenas 12,7% (n=22) dos pacientes não apresentam este tipo de mutação, 27,7% (n=48) apresentavam a via TAM 1, 15% (n=26) apresentavam a via TAM 2, ao passo que 44,5% (n=77) dos pacientes já apresentavam mutações tanto na via TAM 1, quanto na via TAM 2.

Dos 158 pacientes dos quais obtivemos informação a respeito do subtipo viral, 81% apresentaram o subtipo B, 9,5% apresentaram o subtipo F, 6,7% apresentaram o recombinante BF e apenas 0,6% apresentaram os subtipos C, D, BD ou FG, separadamente.



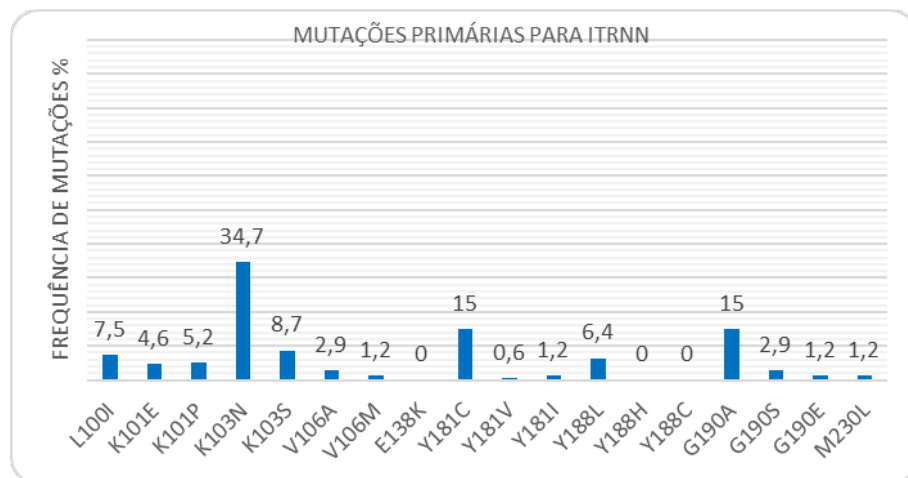
Nota: TAM: mutações de resistência associadas aos análogos à timidina.

Figura 6 - Frequência de mutações de resistência associadas aos análogos à timidina em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir



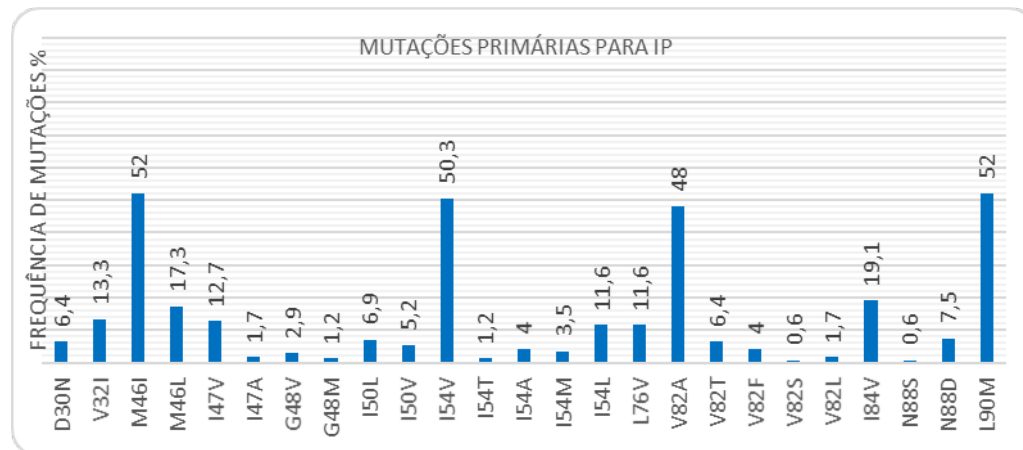
Nota: ITRN: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos

Figura 7 - Frequência de mutações de resistência primárias para inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir



Nota: ITRNN: inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Figura 8 - Frequência de mutações de resistência primárias para inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir



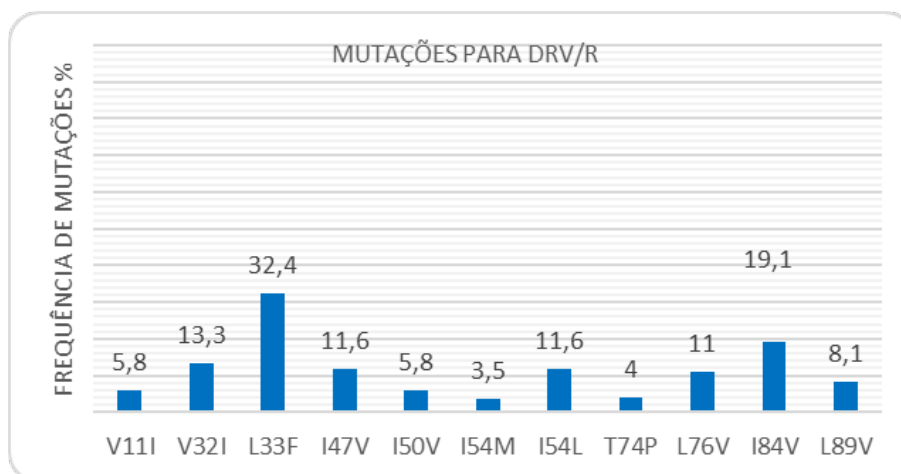
Nota: inibidores de protease (IP)

Figura 9 - Frequência de mutações de resistência primárias para inibidores de protease em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir

Notam-se que as principais mutações para IP foram a 46I (52%), 90M (52%), 54V (50,3%) e 82A (48%). A mediana de mutações para IP foi de quatro (2-6), sendo que 3% (n=5) não apresentavam nenhuma mutação para IP, 3,5% (n=6) apresentavam uma mutação, 10% (n=17) apresentavam duas mutações e 84% (n=145) já apresentavam três ou mais mutações para IP.

Destacou-se o perfil de sensibilidade ao DRV/r, pelo algoritmo de Stanford e a frequência das principais mutações (**Figura 10**).

As principais mutações de resistência ao DRV/r encontradas foram a 33F (32,4%), a 76V (19%), a 32I (13,3%) e as mutações 47V e 54L, sendo a frequência de 11,6% em cada uma. A mediana de mutações de resistência para DRV/r foi de uma (0-2), sendo que 32,9% (n=57) não apresentam mutações, 32,3% (n=56) apresentavam apenas uma mutação, 18,4% (n=32) apresentavam duas mutações e 16,1% (n=28) apresentam três ou mais mutações (**Tabela 2**).



Nota: DRV/r: darunavir/ritonavir

Figura 10 - Frequência de mutações de resistência primárias para darunavir/ritonavir em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir

Tabela 2 - Perfil de sensibilidade pré-tratamento de darunavir/ritonavir, segundo o algoritmo da *Stanford University* em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica com resgate com darunavir/ritonavir

Características Frequências

Darunavir (Stanford) n (%)

Sensível	82 (47,4)
Potencial baixo nível de resistência	16 (9,2)
Baixo nível de resistência	41 (23,7)
Resistência intermediária	20 (11,6)
Resistente	14 (8,1)

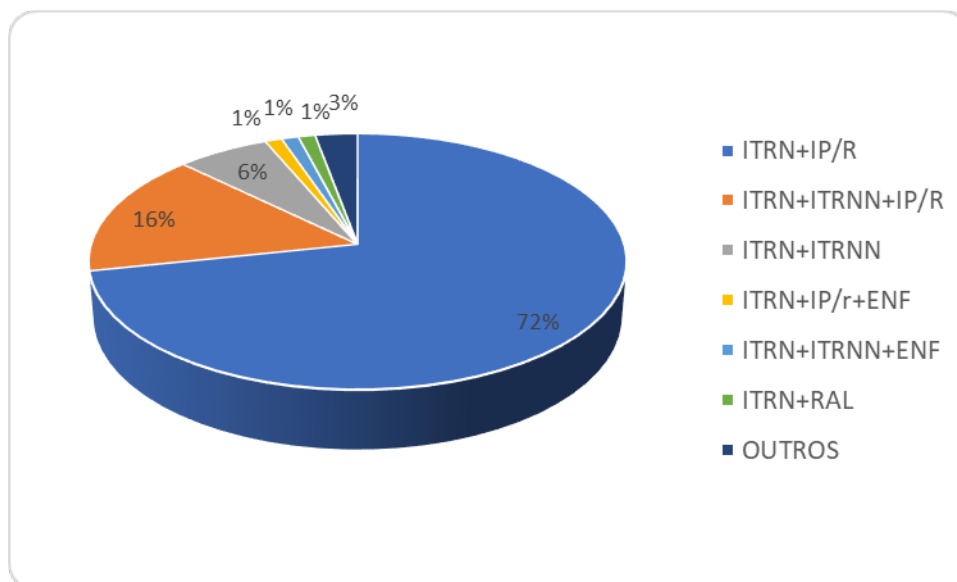
Número de mutações primárias para darunavir/ritonavir‡ 1 (0–2)

N (%)

0 mutações	57 (32,9)
1 mutação	56 (32,3)
2 mutações	32 (18,4)
≥3 mutações	28 (16,1)

Nota: ‡ mediana e intervalo interquartil (IQR).

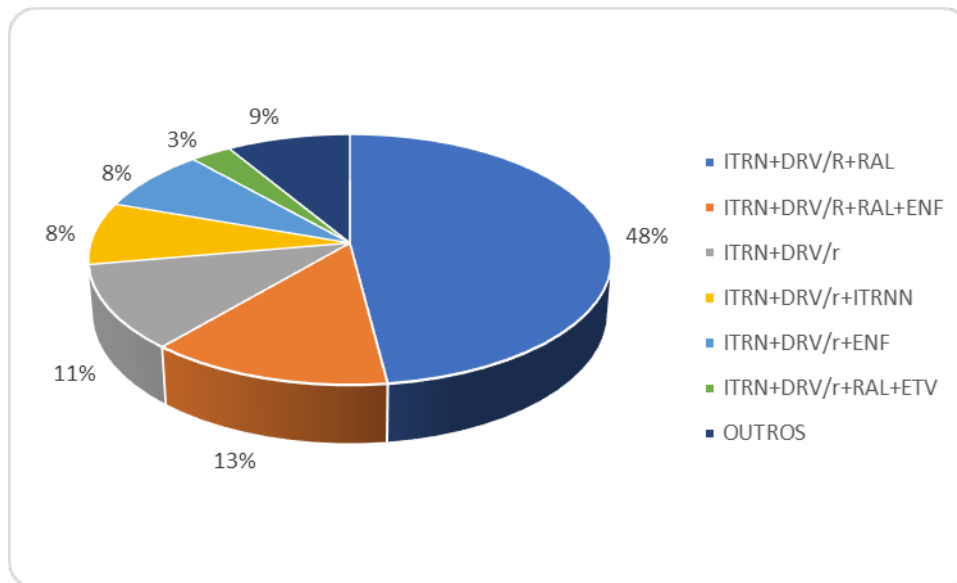
A **Figura 11** apresenta os esquemas de ARV utilizados pelos pacientes antes do início de DRV/r. Nota-se que 89,6% dos pacientes estavam em uso de IP/r na composição do esquema basal.



Nota: DRV/r: darunavir/ritonavir; ENF: enfuvirtida; IP/r: inibidor de protease/ritonavir; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; RAL: raltegravir, TPV/r: tipranavir/ritonavir; MVQ: maraviroque. Outros esquemas descritos: ITRNN em monoterapia, ITRN+ITRNN+IP/r+ENF, ITRN+TPV/r+ETV, ITRN+RAL+MVQ.

Figura 11 - Esquemas antirretrovirais utilizados antes do início de darunavir/ritonavir em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica.

Os EBO associados ao DRV/r prescritos para início de resgate estão listados na **Figura 12**. Observou-se que 68,8% (n=119) dos pacientes utilizaram RAL na composição do EBO, sendo que 5,2% (n=9) usaram ETV, 11,6% (n=20) usaram EFV ou NVP, 23,6% (n=42) usaram ENF, 1,15% (n=2) usaram MVQ e apenas 0,5% (n=1) usaram TPV/r concomitante. Apenas dois pacientes (1,15%) não utilizaram ITRN no EBO e dois pacientes utilizaram duplo IP, um com TPV/r e um com LPV/r, ambos associados ao DRV/r e ao EBO.



Nota: DRV/r: darunavir/ritonavir; ENF: enfuvirtida; ETV: etravirina; IP/r: inibidor de protease/ritonavir; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; RAL: raltegravir; TPV/r: tipranavir/ritonavir; MVQ: maraviroque. Outros esquemas descritos: ITRN+ITRNN+IP/r+DRV/r, ITRN+ITRNN+DRV/r+RAL, ITRN+ITRNN+DRV/r+ENF, ITRN+IP/r+DRV/r+TPV/r, ITRN+DRV/r+RAL+MVQ, DRV/r+RAL+ETV, DRV/r+RAL+ENF.

Figura 12 - Esquemas antirretrovirais iniciados junto ao uso de darunavir/ritonavir em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica.

Em 144 semanas de seguimento, 162 (93,6%) pacientes tiveram suas prescrições avaliadas no final do período do estudo, com 45,7% (n=74) tendo seus esquemas modificados. Dentre as anotações presentes em prontuário, apenas 13 pacientes tiveram a suspensão descrita, sendo: uma por farmacodermia à NVP, três por abandono da ENF, uma por dificuldades de aplicação de ENF, duas por dor, nódulos ou hematomas no local de aplicação de ENF, uma por insuficiência renal e uma por pancreatite secundárias ao TDF, uma por intolerância gástrica ao RTV e em duas havia referência à descontinuação, porém sem motivo específico descrito. Dentre estas, ocorreu uma suspensão do DRV/r, para simplificação do regime terapêutico, conforme descrito no prontuário.

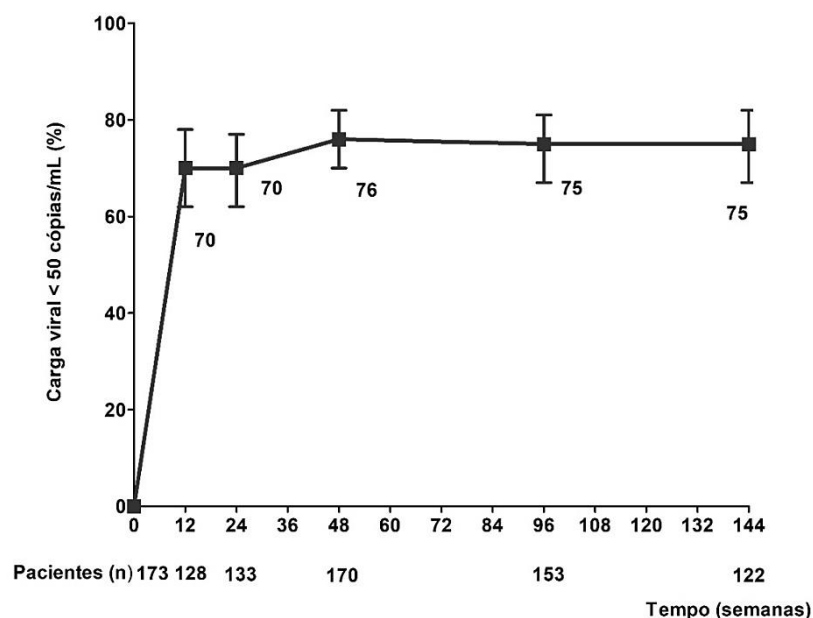
Do mesmo modo, 12 pacientes tiveram as trocas de ARV descritas em prontuário, as quais estão descritas na **Tabela 3**. As demais trocas foram levantadas a partir de análise de prescrições e demais anotações, porém sem o registro dos motivos.

Tabela 3 - Trocas de medicações realizadas, em relação ao esquema inicialmente prescrito com darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado em 173 pessoas vivendo com HIV/aids e experimentadas em terapia antirretroviral

Antirretroviral	Troca	Motivo	Frequência
Enfuvirtida	Etravirina	Sem informação	1 (8,33%)
	Raltegravir	Sem informação/ dor local da aplicação	2 (16,66%)
Efavirenz	Raltegravir	Sem informação	1 (8,33%)
Lopinavir/ritonavir	Raltegravir	Sem informação	1 (8,33%)
Tenofovir	Zidovudina	Sem informação	1 (8,33%)
	Didanosina	Insuficiência renal	1 (8,33%)
Raltegravir	Efavirenz	Sem informação	1 (8,33%)
Abacavir	Lamivudina	Sem informação	1 (8,33%)
Didanosina	Zidovudina	Hiperamilasemia	1 (8,33%)
Etravirina	Raltegravir	Reação alérgica	1 (8,33%)
Zidovudina	Tenofovir	Sem informação	1 (8,33%)
Ritonavir	Raltegravir	Hepatotoxicidade	1 (8,33%)
Total			12 (100%)

Dos 42 (24,3%) pacientes que iniciaram ENF na composição do EBO, apenas 11 mantiveram o uso (cinco sem informação, duas trocas por outra droga, oito suspensões, 15 trocas por RAL, conforme as orientações do Ministério da Saúde, e uma troca por RAL e mais outra droga associada). De 119 (68,8%) dos pacientes que iniciaram RAL na composição do EBO, apenas 12 (10%) suspenderam o uso (cinco sem informação, quatro suspensões, três trocas por outras drogas).

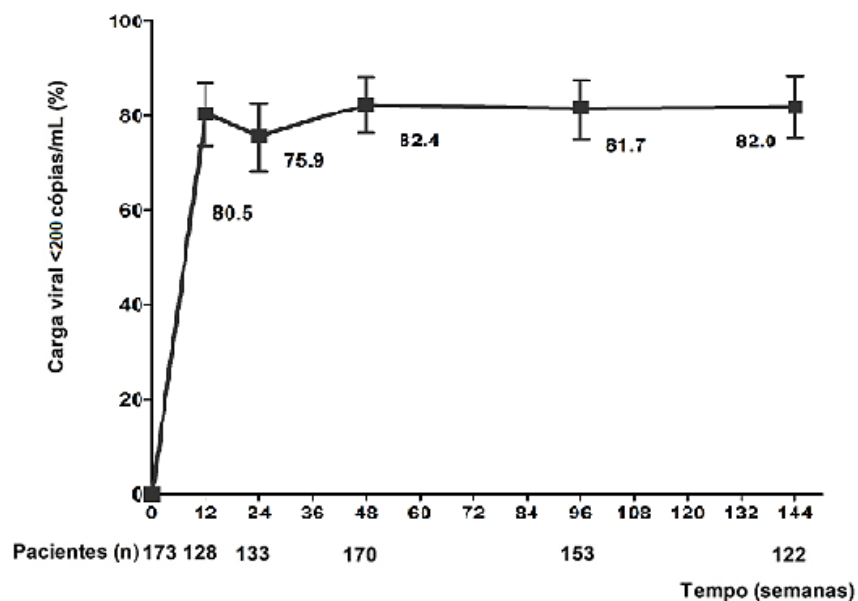
Em relação à supressão virológica, aproximadamente 69% dos pacientes apresentaram carga viral <50 cópias/ml, nas semanas 12 e 24 (n=128 e 133, respectivamente), 76,5% dos pacientes (n=170) na semana 48 e 73,9% mantinham a supressão virológica na semana 96 (n=153). Conforme o objetivo principal deste estudo, a análise demonstrou que 75% apresentavam carga viral <50 cópias/ml na semana 144 (n= 122) (**Figura 13**).



Nota: As barras verticais indicam intervalo de confiança de 95%.

Figura 13 - Porcentagem de pessoas vivendo com HIV/aids e experimentadas em terapia antirretroviral que atingiram carga viral indetectável (CV <50 cópias/mL) nas semanas 48, 96 e 144, após início do resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado

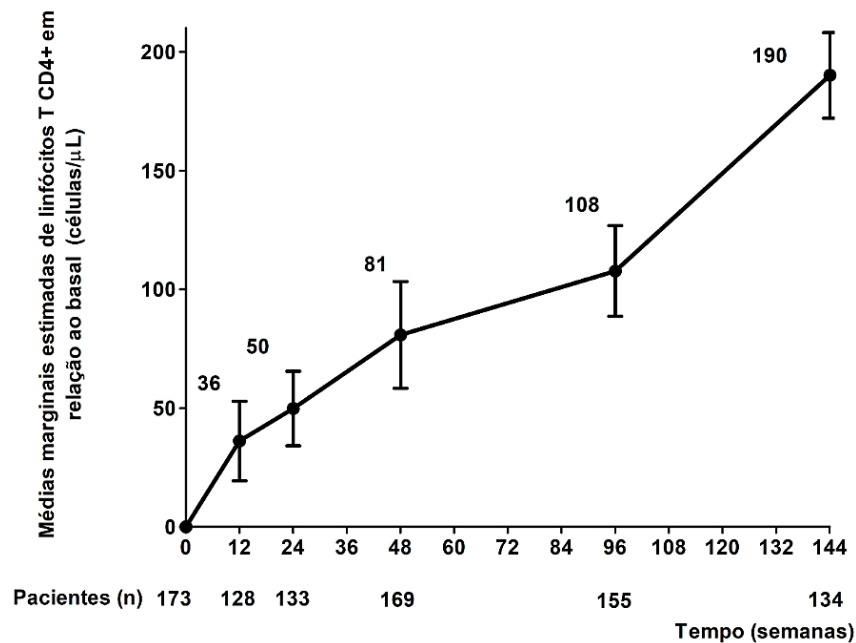
Em relação à análise da proporção de pacientes com carga viral <200 cópias/mL, 82% atingiram este objetivo, mantendo proporções semelhantes nas semanas 48, 96 e 144 de seguimento (**Figura 14**).



Nota: As barras verticais indicam intervalo de confiança de 95%.

Figura 14 - Porcentagem de pessoas vivendo com HIV/aids e experimentadas em terapia antirretroviral que atingiram carga viral <200 cópias/mL nas semanas 48, 96 e 144, após início do resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado

Em relação às características imunológicas, a mediana basal de linfócitos T CD4+ foi de 229 células/mm³ (89-376), sendo a variação média em 12 semanas, de 36cél/mm³, atingindo 50 céls/mm³ na semana 24, 81 céls/mm³ na semana 48, 108 células/mm³ na semana 96 e 190 células/mm³ na semana 144 (**Figura 15**).



NOTA: As barras verticais significam erro padrão da média.

Figura 15 - Variação média de contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao basal, nas semanas 12, 24, 48, 96 e 144, após início do resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado em 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica

Três óbitos foram contabilizados, dois por infecção por citomegalovírus (um disseminado e uma colite) e um por sepse sem foco definido. Os eventos clínicos (não relacionados aos óbitos) observados foram: reativação de toxoplasmose cerebral (n=1), infecção aguda das vias aéreas superiores (n=1), insuficiência renal aguda (n=1), pneumonia (n=1), infecção urinária (n=1), hiperamilasemia a esclarecer (n=1), sífilis secundária (n=1), infarto agudo do miocárdio (n=1) e hepatite a esclarecer (n=1). Destes, apenas um foi relacionado à Síndrome de Reconstituição Imune.

Nos 173 pacientes avaliados, 69 (39,9%) apresentavam relato de má adesão descrita em prontuário, 101 (58,4%) apresentavam relato de boa adesão e apenas 3 (1,7%) não tiveram essa variável descrita.

Foram contabilizados 40 pacientes em falha virológica na semana 96 e 33 pacientes em falha virológica na semana 144. Após levantamento de genotipagens pós-tratamento, foram analisadas 11 genotipagens de pacientes em falha na semana 96 e dois pacientes em falha na semana 144 (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Análise de mutações para inibidores de protease e para darunavir/ritonavir e de perfil de sensibilidade de darunavir/ritonavir, de acordo com o algoritmo de Stanford, em genotipagens pré-tratamento e pós-tratamento, em pacientes em falha virológica nas semanas 96 e 144 de seguimento.

Pacientes	Genotipagem pré- DRV/r+EBO				Genotipagem pós- falha com DRV/r+EBO		
	Mutações para IP	Mutações para DRV/r	Perfil DRV/r	GSS DRV/r Stanford	Mutações para IP	Mutações para DRV/r	Perfil DRV/r
96 sem							
Paciente 1	4	3	PBN	3	4	4	R
Paciente 2	3	0	S	2,5	3	0	S
Paciente 3	5	4	BN	1	6	6	R
Paciente 4	2	0	S	2,5	0	0	S
Paciente 5	4	1	S	2	6	4	R
Paciente 6	3	1	PBN	2,5	5	5	R
Paciente 7	4	1	S	3	4	2	I
Paciente 8	3	1	PBN	4,5	3	1	PBN
Paciente 9	4	2	S	3	4	2	I
Paciente 10	4	2	PBN	1,5	0	0	S
Paciente 11	1	0	S	2	1	0	S
144 sem							
Paciente 12	4	1	BN	2	6	6	R
Paciente 13	4	0	S	2	1	0	S

Nota: DRV/r: darunavir/ritonavir, EBO: esquema de base otimizado, IP: inibidor de protease, S: sensível, PBN: potencial baixo nível, BN: baixo nível, I: intermediário, R: resistente. GSS: escore de sensibilidade genotípico.

Dos 13 pacientes com genotipagem pós-tratamento disponível, quatro apresentaram aumento no número de mutações para IP e seis no número de mutações para DRV/r, tornando-o intermediário (n=1) ou resistente (n=5).

A **Tabela 5** apresenta a comparação entre as características dos pacientes com carga viral detectada ou indetectada, nas semanas 48, 96 e 144. As variáveis que apresentaram diferença estatística significativa, na semana 48, foram: contagem de linfócitos T CD4+ basal ≥ 350 células/mm³ (p=0,027), carga viral basal do HIV ≥ 100.000 cópias/mL (p=0,027), uso de RAL no EBO (p=0,001) e relato de má adesão (p<0,0001). Na semana 96, observaram-se diferenças estatísticas significativas, além dos pacientes com contagem de células T CD4+ basal ≥ 350 células/mm³ (p=0,006) e carga viral basal do HIV ≥ 100.000 cópias/mL (p=0,042): mediana do escore de sensibilidade do DRV pela Stanford (p=0,0038), mediana de TAMs (p=0,02), ≥ 3 TAMs, GSS pela Stanford (p=0,038), uso de RAL no EBO (p=0,007) e também relato de má adesão (p<0,0001). Já na semana 144, as variáveis com diferença estatística significativa foram linfócitos T CD4+ basais ≥ 350 células/mm³ (p=0,044), uso prévio de EFV ou NVP (p=0,017), mediana de TAMs (p=0,022) e também relato de má adesão (0,001).

Foi realizada a análise multivariada utilizando o GEE e os resultados podem ser vistos na **Tabela 6**. Pelo modelo ajustado, carga viral basal ≥ 100.000 cópias/mL e relato de má adesão foram associados à carga viral detectada, nas 144 semanas de seguimento.

Tabela 5 - Características basais dos 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica que foram elegíveis para iniciar darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado: Comparação entre carga viral nas semanas 48, 96 e 144 de estudo

Carga viral	48 semanas			96 semanas			144 semanas		
	Detectável	Indetectável	P-valor	Detectável	Indetectável	P-valor	Detectável	Indetectável	P-valor
Idade (anos)‡	47 (28–52)	48 (43–53)	0,127	47 (32–52)	48 (44–53)	0,183	48 (42–52)	48 (43–53)	0,742
Mulheres (%)	15 (37,5)	36 (27,7)	0,237	11 (27,5)	36 (31,9)	0,608	12 (37,5)	24 (26,7)	0,248
Linfócitos T CD4+ ≥350 células/mm ³	6 (15,0)	43 (33,1)	0,027	5 (12,5)	40 (35,4)	0,006	5 (15,6)	32 (35,6)	0,044
Carga viral HIV ≥100.000 cópias/ml	9 (22,5)	12 (9,3)	0,027	9 (22,5)	11 (9,8)	0,042	5 (15,6)	9 (10,1)	0,519
Doença oportunista prévia (%)	9 (23,1)	41 (32,5)	0,261	10 (25,6)	34 (30,9)	0,535	22 (73,3)	59 (67,0)	0,65
Tempo de TARV (anos)‡	14 (11–16)	12 (11–15)	0,06	13 (11–16)	13 (11–15)	0,998	13 (11–16)	13 (11–15)	0,456
Uso prévio de ITRN, ITRNN e IP/r (%)	35 (87,5)	117 (93,6)	0,213	38 (95,0)	101 (93,5)	0,738	31 (96,9)	83 (95,4)	1
Uso prévio de efavirenz e nevirapina (%)	32 (82,0)	105 (85,4)	0,618	35 (89,7)	87 (82,1)	0,387	26 (83,9)	74 (87,1)	0,017
Uso prévio de enfuvirtida (%)	1 (2,6)	16 (13,6)	0,06	2 (5,4)	12 (11,8)	0,271	3 (10,3)	9 (11,1)	1
Uso prévio de raltegravir (%)	0	3 (2,5)	0,754	0	3 (2,9)	0,693	0	3 (3,7)	0,565
Uso de fosamprenavir e amprenavir (%)	5 (13,2)	26 (22,8)	0,201	7 (18,9)	22 (22,4)	0,656	5 (16,7)	19 (25,3)	0,444
Monoterapia (%)	8 (22,9)	19 (17,3)	0,46	6 (17,1)	17 (18,1)	0,901	6 (22,2)	13 (17,8)	0,774
Terapia dupla (%)	25 (71,4)	66 (58,9)	0,184	22 (62,9)	60 (62,5)	0,97	19 (70,4)	50 (66,7)	0,813
Uso prévio de IP sem <i>booster</i> (%)	32 (88,9)	101 (86,3)	0,907	33 (81,7)	88 (87,1)	0,67	25 (86,2)	70 (89,7)	0,731
Número de esquemas de TARV prévios‡	6 (4–7)	5 (4–7)	0,525	5 (4–6)	5 (4–7)	0,883	5 (4–6)	6 (4–8)	0,355
Tempo de falha virológica (meses)‡	147 (61–180)	95 (35–144)	0,053	117 (49–189)	100 (36–148)	0,215	91 (35–171)	102 (49–153)	0,957
Escore de sensibilidade do DRV/r (Stanford)‡	2,5 (2,0–3,0)	2,0 (1,88–2,5)	0,314	2,5 (2,0–3,0)	2,0 (1,75 –2,5)	0,038	2,5 (2,0–3,0)	2,0 (1,5 –2,5)	0,053
Escore de sensibilidade do DRV/r (Stanford)‡									
≤3	12 (30,0)	48 (36,9)	0,423	14 (35,0)	41 (36,3)	0,884	12 (37,5)	33 (36,7)	0,933
>3	28 (70,0)	82 (63,1)		26 (26,5)	72 (63,7)		20 (62,5)	57 (63,3)	
Número de TAMs‡	3 (1–4)	3 (2–4)	0,16	2 (0–4)	3 (3–4)	0,002	2,5 (1–3)	3 (2–4)	0,022
Número de TAMs									
<3	16 (40,0)	41 (31,5)	0,322	21 (52,5)	27 (23,9)	0,001	16 (50,0)	24 (26,7)	0,016
≥3	24 (60,0)	89 (68,5)		19 (47,5)	86 (76,1)		15 (50,0)	66 (73,3)	

Continua...

Tabela 5 (Conclusão) - Características basais dos 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral e em falha virológica que foram elegíveis para iniciar darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado: Comparação entre carga viral nas semanas 48, 96 e 144 de estudo

Carga viral	48 semanas			96 semanas			144 semanas		
	Detectável	Indetectável	P-valor	Detectável	Indetectável	P-valor	Detectável	Indetectável	P-valor
GSS (Stanford)									
1º tercil (0–1,5)	8 (20,0)	32 (24,6)	0,418	9 (22,5)	28 (24,8)	0,03	4 (12,5)	25 (27,8)	0,134
2º tercil (2,0–2,5)	19 (47,5)	69 (53,1)		15 (37,5)	63 (55,8)		17 (53,1)	46 (51,1)	
3º tercil (3,0–5,0)	13 (32,5)	29 (22,3)		16 (40,0)	22 (19,5)		11 (34,4)	19 (21,1)	
TARV de terceira linha*									
1	11 (27,5)	18 (13,8)	0,101	11 (27,5)	16 (14,2)	0,16	8 (29,6)	13 (15,5)	0,084
2	24 (60,0)	85 (65,4)		23 (57,5)	75 (66,4)		17 (63,0)	51 (60,7)	
≥3	5 (12,5)	27 (20,8)		6 (15,0)	22 (19,5)		2 (7,4)	20 (23,8)	
Uso de raltegravir no EBO	19 (47,5)	96 (74,4)	0,001	20 (50,0)	82 (73,2)	0,007	17 (53,1)	63 (70,0)	0,084
Número de mutações primárias para ITRN‡	3 (1–6)	5 (1–7)	0,089	4 (1–7)	4 (1–7)	0,893	3 (1–6)	4 (1–7)	0,169
Número de mutações primárias para ITRNN‡	1 (0–2)	2 (1–2)	0,051	1 (0–2)	1 (0–2)	0,393	1 (0–2)	1 (0–2)	0,16
Número de mutações primárias para IP/r‡	6 (3–8)	6 (4–8)	0,126	6 (3–8)	6 (4–8)	0,627	5 (3–8)	6 (4–8)	0,141
Número de mutações primárias para DRV/r‡	1 (0–2)	1 (0–2)	0,388	1 (0–2)	1 (0–2)	0,858	1 (0–2)	1 (0–2)	0,333
V11I (%)	1 (2,5)	8 (6,2)	0,367	2 (5,0)	6 (5,3)	1	1 (3,1)	3 (3,3)	1
V32I (%)	6 (15,0)	17 (13,1)	0,963	6 (15,0)	14 (12,4)	0,882	4 (12,5)	15 (16,7)	0,778
L33F (%)	13 (32,5)	41 (31,5)	0,909	16 (40,0)	34 (30,1)	0,251	11 (34,4)	31 (34,4)	0,994
I47V (%)	2 (5,0)	18 (13,8)	0,216	4 (10,0)	14 (12,4)	0,687	4 (12,5)	14 (15,6)	0,779
I50V (%)	1 (2,5)	9 (6,9)	0,512	1 (2,5)	7 (6,2)	0,625	3 (9,4)	6 (6,7)	0,696
I54M (%)	3 (7,5)	3 (2,3)	0,286	2 (5,0)	2 (1,8)	0,6	2 (6,2)	3 (3,3)	0,606
I54L (%)	4 (10,0)	16 (12,3)	0,908	4 (10,0)	14 (12,4)	0,906	4 (12,5)	10 (11,1)	0,759
T74P (%)	2 (5,0)	4 (3,1)	0,931	2 (5,0)	4 (3,5)	1	1 (3,1)	5 (5,6)	1
L76V (%)	3 (7,5)	16 (12,3)	0,578	3 (7,5)	15(13,3)	0,491	1 (3,1)	12 (13,3)	0,18
I84V (%)	7 (17,5)	25 (19,2)	0,807	8 (20,0)	21 (18,6)	0,844	6 (18,8)	16 (17,8)	0,902
L89V (%)	3 (7,5)	11 (8,5)	1	2 (5,0)	12 (10,6)	0,459	1 (3,1)	9 (10,0)	0,452
Má adesão	32 (80,0)	35 (27,6)	<0,0001	31(63,3)	29 (26,5)	<0,0001	19 (63,3)	25 (28,1)	0,001

NOTAS: ‡ Mediana e intervalo interquartil (IQR), DRV/r: darunavir/ritonavir; EBO: esquema de base otimizado; GSS: do inglês, escore de sensibilidade genotípico; ITRN: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos; ITRNN: inibidores de transcriptase reversa não-análogos; IP/r: inibidores de protease associados a ritonavir; TAMs: mutações de análogos da timidina; TARV: terapia antirretroviral. *Antirretrovirais de terceira linha: darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque. Considerar: 1= DRV/r; 2= DRV/r associado a mais uma droga de terceira linha; ≥3= DRV/r associado a mais 2 drogas de terceira linha.

Tabela 6 - Análise multivariada de 173 pessoas vivendo com HIV/aids, experimentadas em terapia antirretroviral, que iniciaram esquema de resgate com darunavir/ritonavir associado a esquema de base otimizado e que apresentaram carga viral detectada na semana 144*

	Modelo bruto		Modelo ajustado	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Idade ≥48 anos	0.82 (0.60–1.12)	0.210	1.03 (0.75–1.40)	0.876
Idade <48 anos	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Mulher	1.23 (0.88–1.73)	0.232	1.32 (0.97–1.79)	0.082
Homem	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Carga viral basal ≥100.000 cópias/mL	2.09 (1.21–3.59)	0.008	1.64 (1.01–2.67)	0.048
Carga viral basal <100.000 cópias/mL	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Linfócitos T CD4+ basais ≥350 células/mm ³	0.52 (0.39–0.71)	<0.0001	0.77 (0.57–1.05)	0.096
Linfócitos T CD4+ basais <350 células/mm ³	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Escore de sensibilidade genotípico do DRV/r (pelo algoritmo da Stanford)				
>3	1.17 (0.86–1.61)	0.324	1.02 (0.77–1.34)	0.916
≤3	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Número de TAMs				
≥3	0.65 (0.46–0.92)	0.014	0.76 (0.56–1.03)	0.080
<3	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Número de drogas de terceira linha**				
1	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
2	0.71 (0.44–1.15)	0.166	1.19 (0.67–1.61)	0.566
≥3	0.53 (0.31–0.91)	0.022	0.81 (0.41–1.61)	0.554
Relato de má adesão	3.76 (2.72–5.22)	<0.0001	3.30 (2.39–4.57)	<0.0001
Sem relato de má adesão	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	
Uso de RAL no EBO	0.66 (0.46–0.95)	0.024	0.81 (0.53–1.22)	0.303
Sem uso de RAL no EBO	1.0 (Referência)		1.0 (Referência)	

Notas: Modelo ajustado: critério de quase-verossimilhança sob o modelo de independência [QIC] = 1069.20. DRV/RTV: darunavir/ritonavir; EBO: esquema de base otimizado; TAMs: mutações dos análogos da timidina. *utilizando-se o modelo longitudinal de equação de estimação generalizada logístico binário. **Drogas de terceira linha: darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque. Considerar: 1= DRV/r; 2= DRV/r associado a mais uma droga de terceira linha; ≥3= DRV/r associado a mais 2 drogas de terceira linha.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou alta efetividade e recuperação imunológica satisfatória a longo prazo em pacientes em uso de DRV/r associado a um EBO, a despeito de tratar-se de coorte de pacientes altamente experimentados em TARV. Além disso, observou-se associação de carga viral basal >100.000 cópias/mL e relato de má adesão com falha virológica a longo prazo.

O IIER é o maior centro especializado em Infectologia no país, responsável pelo atendimento dos primeiros casos de infecção por HIV/aids no início da epidemia e, atualmente, mantendo o atendimento terciário em doenças infecciosas, em geral, e em especial nas PVHA. Apesar do grande número de pacientes atendidos e do conhecimento acumulado com a prática diária, este é o primeiro estudo que se propõe a avaliar a efetividade de esquemas com DRV/r associado a um EBO, em pacientes experimentados em seguimento neste serviço.

Em nosso estudo foram incluídos majoritariamente pacientes homens, acompanhando a tendência da epidemia no país, de acordo com os dados do MS.¹⁹ Em oposição ao último boletim epidemiológico de HIV/aids no Brasil, no qual a principal faixa etária acometida são homens jovens, entre 20 a 34 anos, a mediana de idade apresentada neste estudo foi de 48 anos, o que condiz com as características específicas desta coorte, ou seja, o longo tempo de infecção por HIV-1, imunodepressão avançada e a maioria com antecedente de infecções oportunistas.

A maior parcela já havia utilizado as três classes principais de ARV, realizado diversas trocas de esquemas terapêuticos e muitos vivenciaram a era pré-terapia combinada, com o uso de monoterapia, terapia dupla e IP sem *booster*. Ademais, a mediana de meses em falha virológica encontrada foi de 100 meses, o que corrobora o perfil de extensa resistência aos ARVs e as poucas opções terapêuticas.

Diversos são os fatores para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, num contexto geral, e do HIV, em particular, destacando-se barreiras para uma adequada adesão ao tratamento antirretroviral. Problemas de ordem individual (por exemplo, vulnerabilidade socioeconômica, depressão, dependência química), a fragilidade dos programas de saúde (por exemplo, para reter o paciente e garantir a efetividade do tratamento) e a diversidade de resolutividade segundo serviço de saúde (por exemplo, dificuldade em realização oportuna de exames como carga viral do HIV ou genotipagem, acesso mais restrito às medicações de segunda e terceira linha) e, inclusive, o aumento nas taxas de resistência transmitida.^{72,73}

Outros estudos foram conduzidos para avaliação do uso de medicações de terceira linha em países em desenvolvimento. Em estudo realizado na América Latina e Caribe, com a participação de sete países, encontraram-se taxas de apenas 0,8% dos pacientes que iniciaram TARV, tiveram falha virológica e que iniciaram esquemas de resgate.⁷⁴ Fatores associados a esse baixo acesso às medicações de terceira linha seriam o alto custo (15 vezes mais caros que medicações de primeira linha e seis vezes mais caros que medicações de segunda linha, segundo estudo indiano),⁷⁵ baixo nível socioeconômico e conseqüente impossibilidade de comprar a TARV, em países

nos quais os programas públicos não oferecem cobertura universal e gratuita, e o estigma atribuído aos pacientes infectados, particularmente a aqueles com doença avançada, o que prejudicaria a procura aos centros especializados para tratamento.^{74,75,76} Tais fatores, também estão diretamente ligados à má adesão, que, por sua vez, perpetua a condição de falha virológica e de níveis crescentes de resistência aos ARV.

6.1 Perfil mutacional e de resistência ao início do resgate com darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado

A partir dos dados de testes genotípicos realizados antes do início de DRV/r associado a um EBO, foram avaliadas as principais mutações apresentadas, nas quais o médico assistente, em conjunto com o MRG, baseou-se para a composição do EBO. Deste modo, apesar de propormos como objetivo secundário a análise do perfil de resistência ao DRV/r, optamos por analisar também o perfil mutacional de resistência aos ITRN, ITRNN e IP. Apenas três pacientes (1,7%) tinham utilizado RAL previamente e não havia outros INI disponíveis no Brasil para composição de esquemas de resgate na época do estudo. Deste modo, não foram avaliadas as mutações de resistência aos INI.

A principal mutação associada aos ITRN foi a M184V, presente em 85% das amostras. Em relação às TAM, 87,3% dos pacientes apresentavam essas mutações, dados consonantes com estudo realizado por Munerato *et al*, no qual

foram avaliados os testes genotípicos de 2474 pacientes em falha virológica, na cidade de São Paulo. Neste estudo, 66,3% dos pacientes apresentavam a mutação M184V e 70% já apresentavam TAM.⁷⁷ Do mesmo modo, estudo observacional prospectivo de Vidal *et al.*, demonstrou que 89% dos pacientes apresentavam três ou mais TAM, dado esperado em uma amostra de pacientes bastante experimentados em TARV, tais como neste estudo.⁴⁴

Nota-se que, apesar de a grande maioria dos pacientes apresentarem mutações de resistência aos ITRN, ainda assim estes ARV foram utilizados para a composição dos EBO em nossa coorte (apenas dois pacientes não fizeram uso desta classe de ARV no esquema de resgate), com resposta virológica satisfatória. Tal medida baseia-se nas recomendações do MS, vigentes na época, frente aos casos de falha virológica, principalmente pelo conceito de potencial atividade residual dos ITRN.^{33,25,35,78}

Em relação aos ITRNN, a principal mutação encontrada foi a K103N (34,7%), mutação esta previsível uma vez que quase metade dos pacientes já haviam utilizado EFV (48%) e que 16,8% já haviam utilizado tanto EFV quanto NVP. Dados semelhantes foram encontrados pelo estudo genotípico de Munerato *et al.*⁷⁷ Foi a partir dos estudos POWER 1 e 2 que houve liberação para uso de DRV/r na prática clínica pela FDA.⁴⁸ A partir destes estudos também se conheceu o perfil mutacional relacionado à resistência deste novo IP, característica que seria importante para identificar seu destaque em termos de barreira genética. Observou-se que uma média de 14 mutações para IP deveriam estar presentes para que a sensibilidade ao DRV fosse prejudicada (a menos que entre elas estivessem as mutações V32I, L33F, I47V, I54L e L89V) ou três ou mais mutações de resistência ao DRV/r (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V,

I54L/M, G73S, L76V, I84V e L89V).⁴⁸ Do total de genotipagens pré-tratamento avaliadas nos estudos *POWER 1* e *2*, 22% apresentam mais de três mutações de resistência ao DRV/r e a mediana de mutações para IP foi de oito (0-12), sendo que entre 39% e 54% dos pacientes apresentavam mais de três mutações para IP, respectivamente.⁷⁹

Embora a mediana de mutações para IP seja menor nos pacientes avaliados neste estudo, 84% apresentavam mais de três mutações de resistência aos IP. Além disso, 16,1% já apresentavam mais de três mutações de resistência ao DRV/r, proporção maior que a encontrada nos estudos observacionais brasileiros prévios, achado condizente com a característica de pacientes altamente experimentados em nosso estudo.^{44,55,55,77,80}

Levando em consideração tal perfil genotípico e o impacto destas mutações no perfil de sensibilidade ao DRV/r, observou-se que 8,1% dos pacientes apresentavam resistência plena a esse ARV. Young *et al*/encontraram prevalência de 6% de resistência plena e Vidal *et al* encontraram uma prevalência de 3,3% (este último utilizando o algoritmo da Rede Nacional de Genotipagem - RENAGENO).^{44,68} Apesar dessas taxas variáveis, o conjunto de estudos demonstra que DRV/r continua sendo ativo na grande maioria de pacientes experimentados em TARV que se encontram em falha virológica e que são candidatos ao uso de medicamentos de terceira linha ou de uso restrito.

A partir deste perfil mutacional de resistência, foram escolhidos os EBO pelo médico assistente, utilizando-se as medicações disponíveis na época. Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde vigentes, o uso de DRV/r podia ser associado a um ou dois medicamentos de terceira linha, sendo, na época, o RAL a principal medicação associada (presente em 68,8% dos EBO

do presente estudo). Ainda que 9,8% dos pacientes haviam utilizado ENF previamente, esta foi a segunda medicação mais utilizada para composição dos EBO (24,3% dos casos), dadas as possibilidades medicamentosas quando o resgate foi realizado. De acordo com os resultados do estudo *EASIER ANRS 138 trial*, logo no final de 2008 foi orientada troca de ENF por RAL pelo Ministério da Saúde brasileiro, para pacientes com carga viral <400 cópias/mL nos últimos 60 dias e manutenção de pelo menos dois fármacos ativos no esquema.^{81,82} Deste modo, dos 42 pacientes de nosso estudo que iniciaram ENF, 15 tiveram sua substituição por RAL e um teve substituição de ENF por RAL associado a um outro ARV de terceira de linha.

Seguindo as recomendações para composição dos EBO no resgate, apenas dois pacientes não utilizaram ITRN, devido a contraindicações clínicas. Outros medicamentos de terceira linha, além de RAL e ENF, foram pouco utilizadas. Tal fato poderia ser explicado dado contexto mutacional dos pacientes e tropismo viral que não permitiam a associação com ETV e MVQ, respectivamente.

6.2 Efetividade virológica

A despeito do cenário de doença avançada, 75% (122) dos pacientes atingiram o objetivo primário deste estudo, obtendo carga viral <50 cópias/mL após 144 semanas de seguimento, demonstrando alta efetividade na prática clínica em nossa coorte, com resultados superiores aos observados nos ensaios clínicos *POWER 1* e *2*, ensaios responsáveis pela liberação do uso e comercialização de DRV/r.⁴⁸ Do mesmo modo, ao considerar CV <200 cópias/mL,

os pacientes apresentaram elevada resposta ao tratamento mantendo proporções de indetectabilidade acima de 80% a partir de 48 semanas de seguimento, persistindo com esses resultados até 144 semanas.

Importante ressaltar que nos estudos *POWER 1 e 2* (que incluíram também pacientes maiores de 18 anos, experimentados em ARV, em falha virológica e com pelo menos uma mutação primária para IP), os pacientes apresentavam características semelhantes aos pacientes de nossa coorte, sendo 89% homens, com média de 43,9 anos de idade, média de 12 anos de infecção por HIV, CV basal de 4,6 log e linfócitos T CD4+ basais de 153 céls/mm³. Vinte e dois por cento apresentavam três ou mais mutações para DRV/r e 54% apresentavam três ou mais mutações para IP, tratando-se, portanto, de pacientes já com perfil genotípico desfavorável ao uso de DRV/r e IP, em geral. Ainda assim, em análise de 96 semanas, 39% dos pacientes em uso de DRV/r associado a um EBO atingiram CV <50 cópias/ml, em contraste a 9% que usaram outro IP/r comparador, demonstrando a eficácia superior do DRV/r.^{48,84} Análise de outro ensaio clínico, o *POWER 3*, o qual incluía resultados de dois estudos (TMC 114-C215 e TMC 114-C208) não randomizados, não cegos, com os mesmos critérios de inclusão e exclusão dos estudos *POWER 1 e 2*, nos quais todos os pacientes usaram esquemas com 600/100mg de DRV/r, duas vezes ao dia, associado a um EBO, também demonstraram alta eficácia, com resultados de 42% de CV <50 cópias/ml, em 96 semanas (pré-análise que incluiu pacientes apenas do ensaio clínico TMC 114 – C215).⁸⁴ Contudo, os resultados dos estudos *POWER 1, 2 e 3*, relevantes na época na qual foram realizados, hoje seriam considerados subótimos, como demonstrado na efetividade virológica do presente estudo,

devido, principalmente, à disponibilidade de outros ARV para compor esquemas de resgate mais potentes.

Em relação a pacientes em situações de “vida real”, o resultado do presente estudo está dentro da variação dos estudos observacionais prévios, nacionais e internacionais, que obtiveram supressão virológica entre 55% e 84,7% (considerando CV <50 cópias/mL), com diferentes tempos de seguimento, mas a maioria deles com 48 semanas.^{44,55,55,56,57,84,85}

Dentre os estudos observacionais brasileiros de 48 semanas de seguimento, Vidal *et al* realizaram análise prospectiva em centro terciário único, em São Paulo. Foram incluídos 92 pacientes, maiores de 18 anos, experimentados em TARV e em falha virológica, que apresentavam extensa resistência aos IP e que iniciaram esquema de resgate com DRV/r associado a um EBO, entre abril de 2008 e junho de 2009. Destes, 80% eram homens, com mediana de idade de 45 anos e características clínicas semelhantes aos pacientes de nosso estudo: 64% com infecções oportunistas prévias, mediana de 13 anos de diagnóstico de HIV, 95% com uso prévio das três principais classes de ARV. Em contraste, apesar de histórico de longo uso de TARV (mediana de 12 anos e 9 regimes prévios), nossos pacientes apresentam pior perfil genotípico de resistência ao DRV/r, sendo 19,7% resistentes ou com resistência intermediária, utilizando-se o algoritmo da Universidade de Stanford. Apesar das limitações de comparar estudos realizados em centros e períodos diferentes, essas características diferenciais podem explicar a menor taxa de sucesso virológico nesta coorte (76% de efetividade na semana 48 e 75% de efetividade na semana 144), em relação ao estudo de Vidal *et al* (82,6% de efetividade na semana 48).⁴⁴

Recente estudo realizado por este mesmo grupo, analisou os resultados virológicos e imunológicos, após sete anos de seguimento, da coorte de pacientes experimentados previamente avaliada por Vidal *et al*,⁴⁴ entre 2008 e 2009, demonstrando manutenção de alta efetividade ao longo do tempo, com taxa de 71,7% de sucesso virológico. Em comparação com o mesmo período de seguimento que o presente estudo, tal análise mostrou 84,8% de efetividade virológica em 144 semanas,⁵⁶ corroborando a hipótese de que diferenças nas características dos pacientes incluídos (por exemplo, perfil genotípico, nível socioeconômico) poderiam explicar esses resultados diferentes.

Estudo também com seguimento retrospectivo de 48 semanas foi realizado por Ribeiro *et al*, em três centros, em Minas Gerais. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com pelo menos uma mutação de resistência aos IP ou história de uso de IP sem *booster*. Pacientes sem genotipagem nos últimos 18 meses prévios ao uso de DRV/r e em uso de ETV, TPV, MVQ ou vicriviroc foram excluídos. Considerou-se CV <50 cópias/mL na semana 48 (\pm 4 semanas) como objetivo primário e utilizaram-se duas estratégias para análise, caso não houvesse resultado de CV na semana 48 (\pm 4 semanas): (1) foi considerado primeiro resultado de CV após a semana 52 ou a última antes da semana 44; (2) foi considerada apenas último resultado de CV antes da semana 44 (resultados após 52 semanas de seguimento não foram contabilizados).⁵⁶ Foram incluídos 108 pacientes experimentados em TARV, 86,1% homens, com mediana de idade de 44,2 anos. Mais de 90% apresentavam uso prévio de IP sem *booster*, porém menos pacientes apresentavam três ou mais mutações primárias para DRV/r que os pacientes de nosso estudo (10,2% *versus* 16,1%, respectivamente). Além disso, apresentavam também menor tempo de diagnóstico de HIV do que em nossa coorte (11,6 anos *versus* 15 anos, respectivamente), menor média de

regimes prévios de ARV (cinco *versus* seis, respectivamente) e menor número de mutações primárias para IP (três *versus* quatro, respectivamente).⁵⁵

Neste contexto, observaram-se proporções de 78,7% e 80,6% de efetividade virológica, levando-se em consideração as estratégias 1 e 2 respectivamente.⁵⁵ Importante ressaltar que os resultados de efetividade virológica foram mais satisfatórios em relação aos encontrados em nosso estudo, o que se pode atribuir à natureza de pacientes altamente experimentados e com pior perfil mutacional em nossa coorte.

Outro estudo observacional retrospectivo, também de 48 semanas de seguimento foi realizado por Biscione *et al*, considerando os mesmos critérios de inclusão e exclusão e utilizando análise semelhante ao estudo de Ribeiro *et al*, porém com inclusão de 14 centros brasileiros. Foram incluídos 481 pacientes, sendo 72,8% homens, com mediana de idade de 44,1 anos. Grande maioria dos pacientes apresentavam uso prévio de IP sem *booster* (90,6%), 12 anos foi a mediana de anos de diagnóstico de HIV e a mediana de regimes de ARV prévios foi de seis. Assim como o estudo de Ribeiro *et al*, apresentavam melhor perfil genotípico que nossa coorte, com 13% dos pacientes com três ou mais mutações de resistência para DRV/r e mediana de três mutações primárias para IP. Mantiveram-se duas análises, previamente descritas como estratégias 1 e 2, nas quais CV <50 cópias/ml foi observada em 72,6% e 73,2% dos pacientes, respectivamente.^{54,55}

Do mesmo modo, em coorte observacional retrospectiva realizada por Mata-Marín *et al*, na qual foram incluídos também pacientes experimentados nas três principais classes de ARV, em falha virológica e com longo histórico de doença e de TARV (mediana de idade de 45 anos, 85% homens, mediana

de seis esquemas prévios de ARV e de 13 anos em uso de ARV), em sete centros no México, foram encontradas proporções de 69,2% e 82,5% de efetividade, considerando os objetivos de CV<50 cópias/ml e CV<200 cópias/ml, respectivamente, após 48 semanas de seguimento.⁸⁵

Existem poucos estudos observacionais realizados em outros países, com longo seguimento, que avaliaram o uso de DRV/r em esquemas de resgate. Antinori *et al*, em estudo observacional prospectivo, analisaram resultados de efetividade virológica em 96 semanas, em pacientes de 36 centros na Itália. Foram incluídos 875 pacientes, obedecendo os critérios de inclusão (maiores de 18 anos, com uso de DRV/r de acordo com as recomendações em bula, naïves ou experimentados para ARV) e os critérios de exclusão (hipersensibilidade ao DRV/r, comprometimento hepático grave, coadministração com agentes que tivessem interação com DRV/r, gestantes e lactantes, pacientes que não assinaram o termo de consentimento, que descontinuaram o uso de DRV/r previamente por qualquer motivo ou que estivessem participando de estudo clínico de intervenção).⁸⁶

Os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com as seguintes características: (1) pacientes em uso de DRV/r, desde julho de 2007 ou antes, e que fizessem parte do Programa de Acesso Antecipado de DRV/r (pacientes altamente experimentados, em falha virológica e com pouca ou nenhuma opção de tratamento); (2) pacientes que já usavam DRV/r na prática clínica após autorização comercial (a partir de julho de 2007); (3) pacientes experimentados em ARV e naïve para DRV/r e (4) pacientes naïve para qualquer ARV. A avaliação de pacientes com CV <50 cópias/ml foi considerada o objetivo primário do estudo.⁸⁶

Cento e dezesseis pacientes experimentados em TARV e DRV/r-naïve, com perfil de tratamento semelhante aos pacientes de nosso estudo, foram incluídos, sendo a mediana de idade de 44,3 e 78% homens. A efetividade virológica observada entre este grupo foi de 57,1%, por intenção de tratar modificada, e 81,5%, em protocolo (*on treatment*). Importante ressaltar que, dos 116 pacientes, 35,5% apresentavam CV <50 cópias/mL no início do uso de DRV/r e entre os pacientes em falha virológica no início do uso de DRV/r (n=41), 49,1% e 76,5% obtiveram sucesso virológico em 96 semanas, considerando análises por intenção de tratar e em protocolo, respectivamente.⁸⁶ Em comparação com nossa coorte, considerando os resultados por intenção de tratar (mesma estratégia que utilizamos em nossa análise) obtivemos melhores resultados que na coorte de Antinori *et al*, ainda que 35,5% de seus pacientes tivessem CV basal <50 cópias/ml. Não há descrição do perfil genotípico destes pacientes, antes da introdução do DRV/r, diante disso, não se pode afirmar que os resultados de efetividade estariam relacionados à resistência viral, apesar de tratarem-se de pacientes com longo histórico de infecção (42,8% com mais de 15 anos de infecção) e fortemente experimentados, assim como em nossa coorte.⁸⁶

Pernas *et al*, em recente estudo observacional retrospectivo, em centro único na Espanha, incluindo pacientes maiores de 18 anos e em seguimento entre 2007 e setembro de 2015, avaliaram resultados de efetividade em pacientes em uso de esquemas contendo DRV/r, em 144 semanas de seguimento. Dos 173 pacientes incluídos, 64,1% eram experimentados em TARV e 35,8% naïve. O nadir de linfócitos T CD4+ destes pacientes foi de 154 (\pm 126) céls/mm³ e, dos experimentados em TARV, 36,4% já haviam feito uso de mais de três regimes de ARV prévios.⁸⁹ Levando em consideração os pacientes experimentados, escopo de nosso estudo, Pernas *et al* observaram

efetividade virológica de 62,7%, 78,7% e 79,1%, em 48, 96 e 144 semanas de acompanhamento, respectivamente. Observa-se discreta diferença entre os resultados de efetividade virológica entre este estudo e nossa coorte, porém cabe lembrar que nossos pacientes apresentaram também histórico de maior uso de TARV e que 47,1% dos pacientes experimentados da coorte espanhola apresentavam carga viral não detectada no início do uso de DRV/r.⁸⁷

Variações entre a efetividade nos diversos estudos estão possivelmente associadas às características epidemiológicas, clínicas e genotípicas entre os grupos de pacientes estudados. É importante enfatizar que no presente trabalho, os pacientes apresentam pior perfil de sensibilidade ao DRV/r e mais mutações de resistência aos IP e ao DRV/r, que em outros estudos de longo seguimento.^{58,86,87} Resumo dos principais estudos observacionais, nacionais e internacionais, pode ser visto no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Principais estudos observacionais nacionais e internacionais que avaliaram esquemas de resgate com darunavir/ritonavir e esquema de base otimizado em pessoas vivendo com HIV/Aids, experimentados em terapia antirretroviral e em falha virológica

Estudo	Desenho	Ano	País / Número de centros	Pacientes experimentados	ARV	Seguimento	Objetivo	Efetividade
Marcelin <i>et al.</i>⁸⁸	Prospectivo	2011	França 25 centros	468	RAL + EBO (61% DRV/r + RAL)	24 semanas	CV < 50	71%
Delaugerre <i>et al.</i>⁵²	Prospectivo	A partir de 2006	França 8 centros	62	DRV/r+EBO	36 semanas	CV < 50	55%
Willing <i>et al.</i>⁸⁹	Prospectivo	2006–2008	Estados Unidos 1 centro	108	Sem IP+EBO DRV/r+EBO Outro IP/r+EBO	48 semanas	CV < 400	52.5%
Schontag <i>et al.</i>⁵⁷	Retrospectivo	2007–2009	Brasil 2 centros	131	DRV/r + EBO	48 semanas	CV <50	84%
Ribeiro <i>et al.</i>^{55*}	Retrospectivo	2008–2010	Brasil 3 centros	108	DRV/r+ EBO	48 semanas	CV < 50	78,7%
Biscione <i>et al.</i>⁵⁴	Retrospectivo	2008–2010	Brasil 14 centros	481	DRV/r + EBO	48 semanas	CV < 50	73%
Vidal <i>et al.</i>⁴⁴	Prospectivo	2008–2009	Brasil 1 centro	92	DRV/r +EBO	48 semanas	CV < 50	82.6%
Mata-Marín <i>et al.</i>⁸⁵	Retrospectivo	2009–2013	Mexico 7 centros	120	DRV/r +EBO	48 semanas	CV < 50	69.2%
Armenia <i>et al.</i>⁸³	Prospectivo	2009–2013	Itália 4 centros	327	DRV/r +EBO	48 semanas	CV < 50	84.3%
Brites <i>et al.</i>⁵⁶	Retrospectivo	A partir de 2011	Brasil 2 centros	194	DRV/r, MVQ, ETV, ENF, RAL (58% DRV/r + RAL)	48 semanas	CV < 50	74.7%
Young <i>et al.</i>⁶⁸	Prospectivo	2009	Suíça 8 centros	130	DRV/r +EBO	72 semanas	CV < 50	80%**
Antinori <i>et al.</i>⁸⁶	Prospectivo	2009–2011	Itália 36 centros	116	DRV/r +EBO	96 semanas	CV < 50	ITT: 57,1% PP: 81,5%
Pernas <i>et al.</i>⁸⁷	Retrospectivo	2007–2015	Espanha 1 centro	111	DRV/r +EBO	144 semanas	CV < 50	79.1%
Vidal <i>et al.</i>⁵⁸	Retrospectivo	2008–2015	Brasil 1 centro	92	DRV/r +EBO	7 anos	CV < 50	71.1%
O presente estudo	Retrospectivo	2008–2012	Brasil 1 centro	173	DRV/r +EBO	144 semanas	CV < 50	75%

Nota: ART: antirretroviral; DRV/r: darunavir/ritonavir; ENF: enfuvirtida; ETV: etravirina; ITT: intent-to-treat; MVQ: maraviroque; EBO: esquema de base otimizado; PP: per protocolo; IP: inibidor de protease; IP/r: inibidor de protease/ritonavir; RAL: raltegravir; CV: carga viral em cópias/mL; *Os casos deste estudo foram também incluídos no estudo de Biscione *et al.*⁵³ **Resultado em 48 semanas de seguimento. ***Os casos deste estudo são os mesmos incluídos no estudo de Vidal *et al.*⁴⁴

6.3 Efetividade imunológica

Em relação à efetividade imunológica, foi utilizada a variação média na contagem de linfócitos T CD4+, ao longo das 144 semanas de seguimento, como marcador de melhora imune. Já descrita nos ensaios clínicos POWER 1 e 2, a reconstituição imunológica, avaliada pela contagem de linfócitos T CD4+, mostrou-se satisfatória nos pacientes que utilizaram DRV/r na composição de esquemas de resgate, com melhores resultados do que durante o uso de outros IP.⁴⁸

Diversos estudos avaliaram a variação na contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes que utilizaram DRV/r em terapia de resgate para pacientes experimentados e com longo histórico de infecção por HIV, em 48 semanas de seguimento, tendo resultados de 71 a 135,9 células/mm³ entre eles.^{44,52,54,55,56,58,83} Em seguimentos mais prolongados, como nos estudos de Antinori *et al* (96 semanas) e Vidal *et al* (sete anos), variações médias de 138 e 353,3 células/mm³ foram encontradas, respectivamente.^{59,87} Em relação à análise em 144 semanas, comparativamente com nosso estudo, Vidal *et al*, em sua coorte de longo seguimento, observaram uma variação média de 258,4 células/mm³.⁵⁸ Esses resultados são muito importantes por que demonstram o benefício imunológico da TARV, no longo prazo, em pacientes experimentados, permitindo que a grande maioria deles saia do grupo de maior risco para apresentar doenças oportunistas e primárias. Não há até o momento, outros dados observacionais publicados referentes à efetividade imunológica em 144 semanas de seguimento em pacientes experimentados e em início de esquema de resgate com DRV/r associado a um EBO.

6.4 Perfil mutacional e de resistência ao darunavir/ritonavir pós-falha

Dos 40 pacientes em falha terapêutica na semana 96 e dos 33 pacientes em falha terapêutica na semana 144 de seguimento, conseguimos o resgate de 13 genotipagens pós-falha (11 com falha após a semana 96 e dois com falha após a semana 144), também realizadas no IAL. Destes, notam-se que sete (53,8%) apresentaram piora do perfil de sensibilidade ao DRV/r, sendo que cinco (38%) tiveram DRV/r com resistência plena pós-falha. Resultados publicados por Armenia *et al* em relação ao perfil de sensibilidade do DRV/r após falha durante uso desse IP, mostraram resistência plena de 13,4%,⁸³ mostrando que a emergência de mutações de resistência também é uma ameaça, pelo menos para um subgrupo de pacientes experimentados, em uso de esquemas de resgate com elevada barreira genética e medicamentos de uso restrito.

Em análise de pacientes em falha terapêutica em 24 semanas, De Meyer *et al*, a partir de pacientes dos estudos POWER 1, 2 e 3, observaram que mais de 10% dos pacientes desenvolveram mutações para IP, sendo mais frequente o aparecimento das mutações V32I, L33F, I47V, I54L e L89V, mutações também relacionadas à diminuição de resposta ao DRV/r.⁷⁹ Ao contrário, podemos observar que pacientes que inicialmente não apresentavam mutações para DRV/r (total de quatro pacientes) mantinham-se sem surgimento de mutações para este IP após falha virológica, estando tal achado possivelmente relacionado à má adesão.

6.5 Fatores associados à falha virológica

Diversas variáveis mostraram relação com falha virológica nas comparações de 48, 96 e 144 semanas. A partir destas variáveis, de referenciais teóricos prévios e de estimativas de melhor ajuste foi realizada a GEE, de modo a avaliar as variáveis associadas à falha terapêutica. Carga viral basal >100.000 cópias/mL e relato de má adesão durante o seguimento mostraram associação estatisticamente significativa com insucesso ($p=0,048$ e $p<0,0001$, respectivamente).

Vidal *et al*, Biscione *et al* e Ribeiro *et al* descreveram previamente carga viral basal alta como variável associada com falha terapêutica, mas são limitados a resultados de 48 semanas de seguimento,^{44,54,55} como observado por Armenia *et al*.⁸² Do mesmo modo, em estudo observacional prospectivo, realizado para avaliar a efetividade de RAL associado a um EBO em pacientes experimentados, em que 61% dos pacientes utilizaram DRV/r concomitantemente, Marcelin *et al* demonstraram associação entre sucesso virológico na semana 24 de seguimento (CV <50 cópias/ml em 71% dos pacientes) e baixa carga viral basal. Além disso, neste estudo, maior contagem de linfócitos T CD4+ basais e maior número de ARV novos (dois ou mais entre DRV, ETV, MVQ e ENF, além de RAL) também foram preditores de melhor resposta virológica.⁸⁸ Ao contrário, Pernas *et al* não encontraram diferenças em 48, 96 ou 144 semanas entre os pacientes que atingiram carga viral <50 cópias/ml e que apresentavam carga viral maior ou menor que 100.000 cópias/ml no início do estudo.⁸⁹

Embora apresentem relação com CV indetectável nas comparações de 48, 96 e 144 semanas, contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 350 células/mm³, uso de RAL

no esquema, número ≥ 3 TAM e GSS entre 2,0 e 2,5, não apresentaram associação estatística significativa na GEE.

Tais achados podem estar indiretamente relacionados aos resultados entre falha virológica, má adesão e CV > 100.000 cópias/ml. Por exemplo, contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 350 células/mm³ está relacionada à boa adesão à terapia, o que favorece a reconstituição imune. GSS entre 2,0 e 2,5 representa esquemas com menos medicações, o que auxiliaria na melhor adesão também. Outro fator relacionado à boa adesão seria a presença de ≥ 3 TAM, achado já discutido no SECOND-LINE *trial*.⁹⁰ Em relação ao uso concomitante de RAL e associação com sucesso virológico nas semanas 48 e 96, este achado pode estar associado à, já descrita em estudos prévios, queda mais rápida da CV nas primeiras semanas de uso de INI, em relação aos outros ARV.^{91,92,93}

6.5.1 Má adesão e o papel na falha virológica

A avaliação da adesão em estudos observacionais é rara e complexa. No presente estudo, identificamos má adesão como variável associada à falha virológica. Entretanto, cabe lembrar, que utilizamos a definição de relato de má adesão registrado durante o seguimento.

Ao contrário da avaliação realizada no presente estudo, Young *et al.*, em coorte suíça prospectiva, com inclusão de 130 pacientes experimentados, observaram que histórico de má adesão prévia ao início do esquema de resgate não foi preditor para insucesso terapêutico. Nesse estudo, 81% dos participantes foram homens, com mediana de 47 anos de idade, 16 anos de infecção por HIV e 12 anos em TARV; 81% usaram monoterapia ou terapia dupla prévia, 57%

apresentavam três ou mais mutações primárias para IP e 17% tiveram três ou mais mutações para DRV/r. Interessantemente, a caracterização de má adesão foi realizada antes do início do esquema de resgate.⁶⁸

Poucos estudos brasileiros avaliaram adesão ao tratamento em pacientes experimentados e em início de esquemas de resgate. Brites *et al.*, em estudo observacional retrospectivo, em pacientes que iniciaram ARV de terceira linha (DRV/r, ETV, RAL e MVQ), em quatro centros na Bahia, descreveram 71,6% de autorrelato de adesão em pacientes experimentados, mas não analisaram a relação entre esta variável e resposta virológica.⁵⁶

Gutierrez *et al.*, avaliaram pacientes experimentados em ARV há pelo menos seis meses, em centro terciário de referência, também em São Paulo. Foram incluídos 292 pacientes, dos quais foram analisados questionários e registros de dispensação de medicações pela farmácia especializada. Dentre os pacientes incluídos, a maioria eram homens (70,2%), com mediana de idade de 43 anos, 42,9% já haviam feito uso prévio de TARV na era pré-terapia combinada, a mediana de anos em uso de ARV foi de oito anos, sendo quatro a mediana de número de regimes prévios. Foi observada aderência autorrelatada de 89,3% e esta variável foi fortemente associada à carga viral não detectada. Importante ressaltar que muitos dos pacientes incluídos no estudo apresentavam mediana de tempo de uso de TARV de oito anos e mediana de número de esquemas prévios de quatro regimes.⁹⁴

Em nosso estudo, 58,4% dos pacientes tinham relato de adesão satisfatória no prontuário. Resultados menores do que os encontrados nos estudos de Brites *et al.* e de Gutierrez *et al.* podem estar relacionados à natureza da avaliação, uma vez que não foi autorrelatada pelo paciente, mas sim por

análise do médico, na qual pode incluir: autorrelato do paciente durante às consultas, falta às consultas, observação de sobra ou falta de comprimidos entre as avaliações, observação da não retirada da medicação na farmácia, resultados de exames que não condizem com boa adesão, entre outras.^{56,94}

Outro estudo brasileiro realizado por Brígido *et al.*,⁹⁵ avaliou autorrelato de adesão através de aplicação de questionários e observou que 41% dos pacientes relatavam uso regular de ARV, considerando todas as doses, todos os dias e variação de no máximo duas horas entre o horário regular de tomada. Este estudo também observou relação entre relato de boa adesão, supressão virológica e aumento na proporção de linfócitos T CD4+, assim como em nosso estudo.

Diversos fatores podem contribuir para a má adesão, inerentes tanto ao contexto psicossocial do paciente, quanto aos esquemas terapêuticos prescritos. Em nosso estudo, apenas um paciente teve o DRV/r suspenso, tendo como justificativa a simplificação do esquema.

De acordo com as orientações do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do MS, os pacientes incluídos fizeram uso de esquemas de resgate com DRV/r na dose de 600mg/100mg, duas vezes ao dia, associados a um EBO escolhido pelo médico assistente, conforme perfil clínico do paciente e de resistência viral. Esta dose é recomendada para pacientes experimentados, a partir dos resultados dos ensaios clínicos POWER 1 e 2.⁴⁸ Resultados do ensaio clínico ODIN (Once-daily Darunavir In treatment-experieNced patients), estudo randomizado, não cego, fase III, mostrou não inferioridade no uso da dose de 800mg de DRV associada a 100mg de RTV, uma vez ao dia, em comparação com 600mg de DRV associado a 100mg de RTV, duas vezes ao dia, ambos em conjunto a um EBO.

No entanto, os pacientes incluídos no estudo não apresentavam mutações de resistência para DRV/r, 84,2% não apresentavam mutações primárias de resistência aos IP, inclusive com 46,1% naíve para IP.⁴⁵

Armenia *et al.*, em estudo observacional prospectivo compararam a efetividade de esquemas de resgate com DRV/r associado a um EBO, em quatro centros da Itália. Foram avaliados pacientes virgens de TARV (n=206) e pacientes já experimentados em IP (n=327), maiores de 18 anos, com CV >50 cópias/ml, que iniciaram DRV/r em doses de 600/100mg duas vezes ao dia (30,9% dos pacientes experimentados) ou 800/100mg uma vez ao dia (69,1% dos pacientes experimentados). Em relação aos pacientes experimentados, 65,1% eram homens, a mediana de idade foi de 45 anos, com CV basal de 3,6 log e mediana de cinco esquemas de ARV prévios, antes do início de DRV/r. Em relação ao perfil genotípico basal, 36,1% apresentavam pelo menos uma mutação primária para IP, 21,1% apresentavam pelo menos uma mutação para DRV/r, porém apenas 2,8% apresentavam pelo menos três mutações para DRV/r, sendo que 13,1% mantinham DRV/r parcialmente sensível e 82% mantinham-no totalmente sensível. Em 48 semanas de seguimento, foi observado sucesso virológico em 82,9% dos pacientes em uso de DRV/r 600/100mg, duas vezes ao dia, e em 84,9% dos pacientes em uso de DRV/r 800/100mg, uma vez ao dia, ambos associados a um EBO.⁸³

Estes resultados abrem luz à discussão do uso de menores doses de DRV/r, de modo a diminuir efeitos adversos e, concomitantemente, incrementar a adesão. Estudos recentes realizados com pacientes em supressão virológica, mostraram manutenção satisfatória de CV <50 cópias/ml com a mudança do

esquema de ARV para terapia de manutenção única com DRV/r uma vez ao dia, inclusive com doses menores de 600/100mg de DRV/r.⁹⁶

Huhn *et al*, em ensaio clínico randomizado de 48 semanas, demonstrou não inferioridade na troca de esquemas de DRV/r 600/100mg, duas vezes ao dia, para 800/100mg, uma vez ao dia, como esquema de manutenção para pacientes experimentados em ARV, com menos de duas mutações de resistência para DRV/r e com CV <40 cópias/mL.⁹⁷ No entanto, mais estudos são necessários para que seja possível extrapolar estes resultados para pacientes com as características apresentadas em nosso estudo, ou seja, altamente experimentados, inclusive para IP, e já com diversas mutações de resistência ao DRV/r.

6.6 Limitações

Este estudo apresenta limitações inerentes ao desenho observacional e retrospectivo, sendo a principal, a dificuldade no acesso às informações em prontuários.

A dificuldade de acesso às informações foi minimizada com o uso de diferentes estratégias, como a busca de dados em prontuários físicos e prontuários e base de dados eletrônicos.

Ademais, devido à perda de informações de alguns pacientes em decorrência do tempo prolongado de seguimento, utilizamos método estatístico apropriado, além de se tratar da maior coorte de pacientes experimentados

analisada em centro único terciário até o momento, diminuindo os obstáculos inerentes a esta limitação.

Em relação à definição de adesão utilizada no presente estudo, apesar de existirem alternativas mais sistemáticas e quantitativas, o relato em prontuário foi a opção escolhida devido à natureza do desenho do estudo.

7 CONCLUSÕES

- 1- O uso de darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado em pacientes experimentados em terapia antirretroviral e em falha virológica apresentou efetividade de 75% em 144 semanas de seguimento, demonstrando alta supressão virológica sustentada, ainda que em pacientes com amplo perfil de resistência viral.
- 2- Considerando-se sucesso terapêutico como carga viral <200 cópias/mL, o uso de darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado apresentou efetividade virológica em 82% pacientes, durante as 144 semanas de seguimento, demonstrando resultados ainda melhores de supressão virológica quando utilizados pontos de corte maiores para carga viral.
- 3- A variação na contagem de linfócitos T CD4+ foi de 81, 108 e 190 células/mm³, nas semanas 48, 96 e 144 de seguimento, evidenciando recuperação imune satisfatória ao longo do tempo.
- 4- As principais mutações encontradas que conferem resistência ao DRV/r foram 33F (32,4%), 84V (19,1%), 32I (13,3%), 47V e 54L (ambas em 11,6% dos pacientes). A mediana de mutações para DRV/r foi de uma, sendo que 16,1% apresentaram três ou mais mutações de resistência ao DRV/r. Tais achados são compatíveis com a natureza da coorte, a qual contempla pacientes com longo histórico de infecção e de falha virológica.

5- Carga viral >100.000 cópias/mL no início de esquema de resgate e relato de má adesão durante o seguimento foram variáveis associadas à falha virológica ($p=0,048$ e $p<0,0001$, respectivamente), corroborando a importância do diagnóstico precoce da infecção e da falha terapêutica e a necessidade de medidas efetivas para vinculação do paciente ao serviço e ao tratamento.

8 ANEXOS

ANEXO I - Ficha de Coleta de Dados

FICHA No _____

Efetividade virológica de Darunavir/ritonavir Associado a um Esquema de Base Otimizado em Pacientes Experimentados em Terapia Antirretroviral e Infectados por HIV-1: Estudo Observacional Retrospectivo no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Iniciais do paciente: _____

Número de Registro: _____

Histórico

1. Gênero: (1) masculino; (2) feminino; (3) sem informação.
2. Anos de diagnóstico da infecção pelo HIV: (1) _____ ; (99) Sem informação
3. Doença oportunista prévia?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
4. Nadir do CD4: (1) _____ ; (SEM) Sem informação.

No momento da introdução do esquema de resgate:

5. Anos em uso de terapia antirretroviral: (1) _____ ; (99) Sem informação.
6. Esquema atual inclui: (1) ITRN; (2) ITRNN 1ª geração; (3) IP/r 1ª geração; (4) TPV/r; (5) RAL; (6) ETV; (7) MVQ; (8) ENF
7. Uso prévio ou atual de ITRN, ITRNN e IP/r?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
8. Uso prévio ou atual de ENF?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
9. Uso prévio ou atual de RAL?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
10. Uso prévio ou atual de FPV?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

-
11. Uso prévio ou atual de: (1) EFV; (2) NVP; (3) Não; (4) Sem informação.
 12. Uso prévio de monoterapia: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
 13. Uso prévio de terapia dupla: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
 14. Uso prévio de IP não *booster*: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.
 15. Número de esquemas antirretrovirais prévios: (1) ____ ; (999) Sem informação.
 16. Tempo de falha virológica (meses): (1) _____ ; (2) Sem informação
 17. CD4 (%): _____
 18. Carga viral-HIV (cópias/mL e Log): _____ (99) Sem informação
 19. Última genotipagem (data: _____):
 20. Subtipo HIV: _____ (99) Sem informação
 21. O esquema de resgate incluiu: (1) ITRN; (2) ITRNN 1ª geração; (3) IP/r 1ª geração; (4) DRV/r; (5) TPV/r; (6) RAL; (7) ETV; (8) MVQ; (9) ENF
 22. Qual foi o esquema de resgate prescrito?:

-
23. Número de TAMS: _____
 24. M41L (1) Sim (2) Não
 25. L210W (1) Sim (2) Não
 26. T215Y (1) Sim (2) Não
 27. T215F (1) Sim (2) Não
 28. D67N (1) Sim (2) Não
 29. K70R (1) Sim (2) Não
 30. K219Q (1) Sim (2) Não
 31. K219E (1) Sim (2) Não
 32. Número de mutações primárias para ITRN: _____
 33. 69i (1) Sim (2) Não
 34. Q151M (1) Sim (2) Não
 35. M184V (1) Sim (2) Não
 36. K65R (1) Sim (2) Não
 37. K70E (1) Sim (2) Não
 38. K70G (1) Sim (2) Não
 39. Y115F (1) Sim (2) Não
 40. L74V (1) Sim (2) Não

41. Número de mutações primárias para ITRNN: _____

- 42. L100I (1) Sim (2) Não
- 43. K101E (1) Sim (2) Não
- 44. K101P (1) Sim (2) Não
- 45. K103N (1) Sim (2) Não
- 46. K103S (1) Sim (2) Não
- 47. V106A (1) Sim (2) Não
- 48. V106M (1) Sim (2) Não
- 49. E138K (1) Sim (2) Não
- 50. Y181C (1) Sim (2) Não
- 51. Y181V (1) Sim (2) Não
- 52. Y181I (1) Sim (2) Não
- 53. Y188L (1) Sim (2) Não
- 54. Y188H (1) Sim (2) Não
- 55. Y188C (1) Sim (2) Não
- 56. G190A (1) Sim (2) Não
- 57. G190S (1) Sim (2) Não
- 58. G190E (1) Sim (2) Não
- 59. M230L (1) Sim (2) Não

60. Número de mutações primárias para IP/r: _____

- 61. D30N (1) Sim (2) Não
- 62. V32I (1) Sim (2) Não
- 63. M46I (1) Sim (2) Não
- 64. M46L (1) Sim (2) Não
- 65. I47V (1) Sim (2) Não
- 66. I47A (1) Sim (2) Não
- 67. G48V (1) Sim (2) Não
- 68. G48M (1) Sim (2) Não
- 69. I50L (1) Sim (2) Não
- 70. I50V (1) Sim (2) Não
- 71. I54V (1) Sim (2) Não
- 72. I54T (1) Sim (2) Não

- 73. I54A (1) Sim (2) Não
- 74. I54M (1) Sim (2) Não
- 75. I54L (1) Sim (2) Não
- 76. L76V (1) Sim (2) Não
- 77. V82A (1) Sim (2) Não
- 78. V82T (1) Sim (2) Não
- 79. V82F (1) Sim (2) Não
- 80. V82S (1) Sim (2) Não
- 81. V82L (1) Sim (2) Não
- 82. I84V (1) Sim (2) Não
- 83. N88S (1) Sim (2) Não
- 84. N88D (1) Sim (2) Não
- 85. L90M (1) Sim (2) Não

86. DRV/r pelo algoritmo da STANFORD estava:

- (1) sensível;
- (2) potencial baixo nível de resistência;
- (3) baixo nível de resistência;
- (4) resistência intermediária;
- (5) resistente.

87. Número de mutações para DRV (Painel POWER/DUET): _____

- 88. V11I (1) Sim (2) Não 90. V32I (1) Sim (2) Não
- 89. L33F (1) Sim (2) Não 92. I47V (1) Sim (2) Não
- 90. I50V (1) Sim (2) Não 94. I54M (1) Sim (2) Não
- 91. I54L (1) Sim (2) Não 96. T74P (1) Sim (2) Não
- 92. L76V (1) Sim (2) Não 98. I84V (1) Sim (2) Não
- 93. L89V (1) Sim (2) Não

Evolução

94. Houve evento adverso ou situação que levou a descontinuação de um ou mais antirretrovirais?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

101. Se sim, explicar qual(is) droga(s), momento da suspensão e o motivo da descontinuação: _____

102. Houve evento adverso ou situação que levou à troca de um ou mais antirretrovirais?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

103. Se sim, explicar qual(is) droga(s), momento da troca e o motivo da troca:

104. Houve evento clínico durante as 96 semanas de tratamento?:

(1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

105. Qual(is) foi(ram) esse(s) evento(s)?: _____

106. Algum deles pode ser definido como IRIS?: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação. Qual?: _____

107. Se sim, explicar (tempo transcorrido desde o início do esquema de resgate, CD4, CV): _____

108. CD4 (%) nas semanas 12, 24, 48, 96 e 144: _____,
_____, _____, _____ e _____
(99) Sem informação;

109. Carga viral (cópias/mL e log) nas semanas 12, 24, 48, 96 e 144:
_____, _____, _____,
_____ e _____ (99) Sem informação

110. O paciente continuava em acompanhamento na semana 96?:

(1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação

111. O paciente continuava em acompanhamento na semana 144?:

(1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

112. O paciente faleceu durante o estudo: (1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

113. Se faleceu, qual a causa _____
Sem informação (S) (N)

114. O esquema de resgate prescrito na semana 48 incluiu: (1) ITRN; (2) ITRNN 1ª geração; (3) IP/r 1ª geração; (4) DRV/r; (5) TPV/r; (6) RAL; (7) ETV; (8) MVQ; (9) ENF

115. Qual foi o esquema de resgate prescrito na semana 48?:

116. O esquema de resgate prescrito na semana 96 incluiu: (1) ITRN; (2) ITRNN 1ª geração; (3) IP/r 1ª geração; (4) DRV/r; (5) TPV/r; (6) RAL; (7) ETV; (8) MVQ; (9) ENF

117. Qual foi o esquema de resgate prescrito na semana 96?:

118. O esquema de resgate prescrito na semana 144 incluiu: (1) ITRN; (2) ITRNN 1ª geração; (3) IP/r 1ª geração; (4) DRV/r; (5) TPV/r; (6) RAL; (7) ETV; (8) MVQ; (9) ENF

119. Qual foi o esquema de resgate prescrito na semana 144?:

120. Relato de má adesão durante o seguimento?:

(1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

121. Carga viral detectável com 48 semanas?

(1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

122. Carga viral detectável com 96 semanas?

(1) Sim; (2) Não (3) Sem informação.

123. Carga viral detectável com 144 semanas?

(1) Sim; (2) Não; (3) Sem informação.

ANEXO II: Termo de Confidencialidade e Sigilo

Ariane Melaré Ramos dos Santos, brasileira, solteira, médica, CPF nº 345.715.688-35, assume o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações relacionadas a que tiver acesso durante a execução do projeto intitulado: Efetividade virológica e imunológica de Darunavir/ritonavir Associado a um Esquema de Base Otimizado em Pacientes Experimentados em Terapia Antirretroviral e Infectados por HIV-1: Estudo Retrospectivo no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Compromete-se a não revelar dados, informações, nomes, fotos e documentos confidenciais e a não fazer cópias de prontuário ou exames. Por este Termo de Confidencialidade compromete-se a seguir rigorosamente os preceitos da ética médica reiterados na RESOLUÇÃO Nº 1.931, DE 17 DE SETEMBRO DE 2009, sobre sigilo profissional, capítulo IX, Art. 73 a 79. Assim como estar sujeito às punições cabíveis em caso de quebra do sigilo médico, descritos na mesma resolução.

ANEXO III: Autorização para uso de imagens


SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
	Mar 07, 2019
<hr/>	
This Agreement between Miss. Ariane Ramos dos Santos ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.	
License Number	4531580981912
License date	Feb 17, 2019
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Immunology
Licensed Content Title	Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication
Licensed Content Author	B. Matija Peterlin, Didier Trono
Licensed Content Date	Feb 1, 2003
Licensed Content Volume	3
Licensed Content Issue	2
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	yes, including original language
Number of languages	1
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	Efetividade virológica e imunológica de darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado em pacientes experimentados em terapia antirretroviral e infectados por HIV-1: estudo observacional retrospectivo no Instituto de Infectologia Emilio Ribas
Institution name	n/a
Expected presentation date	Jul 2019
Portions	Figure 2
Specific Languages	English, Portuguese
Requestor Location	Miss. Ariane Ramos dos Santos Rua Ibirajá 90 Vila Guarani São Paulo, 04310020 Brazil Attn: Miss. Ariane Ramos dos Santos
Billing Type	Invoice
Billing Address	Miss. Ariane Ramos dos Santos Rua Ibirajá 90 Vila Guarani

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Mar 07, 2019

This Agreement between Miss. Ariane Ramos dos Santos ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4531580448896
License date	Feb 17, 2019
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Current Opinion in Virology
Licensed Content Title	Current status and prospects of HIV treatment
Licensed Content Author	Tomas Cihlar, Marshall Fordyce
Licensed Content Date	Jun 1, 2016
Licensed Content Volume	18
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	7
Start Page	50
End Page	56
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	English
Original figure numbers	Figure 1
Title of your thesis/dissertation	Efetividade virológica e imunológica de darunavir/ritonavir associado a um esquema de base otimizado em pacientes experimentados em terapia antirretroviral e infectados por HIV-1: estudo observacional retrospectivo no Instituto de Infectologia Emilio Ribas
Expected completion date	Jul 2019
Estimated size (number of pages)	102
Requestor Location	Miss. Ariane Ramos dos Santos Rua Ibirajá 90 Vila Guarani São Paulo, 04310020 Brazil Attn: Miss. Ariane Ramos dos Santos
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD

RE: Obtain permission request - Book  [Caixa de entrada X](#)

Ganesh, Akshaya (ELS-CHN) <a.ganesh.1@elsevier.com>
para eu ▾

🇬🇧 inglês ▾ > português ▾ Traduzir mensagem



seg, 1 de abr 07:25



Desativar para: inglês X



Dear Ramos dos Santos

We hereby grant you permission to reprint the material below at no charge in your thesis subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (year)."

3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.
5. This permission is granted for non-exclusive world English and Portuguese rights only. For other languages please reapply separately for each one required.
6. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.
7. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Thanks
Akshaya

Akshaya CR
Copyrights Coordinator, GR - Copyrights
ELSEVIER | Global Book Production
+91 44 4299 4830 office
a.ganesh.1@elsevier.com

9 REFERÊNCIAS

- 1- Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, presente and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11: 877- 83.
- 2- Barré-Sinoussi. L'infection VIH/sida: l'histoire exemplaire d'une épidémie qui résiste. *MedSci*. 2018: 499-500.
- 3- Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol*. 2016; 18:50-6.
- 4- A Timeline of HIV and AIDS [on-line]. [Citado em 5 mar. 2019]. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>
- 5- Piot P, Quinn TC. Response to the Aids Pandemic – A Global Health Model. *N Engl J Med*. 2013;368 (23): 2210-18.
- 6- Centers for disease control and prevention. Twenty-Five Years of HIV/AIDS - United States, 1981 - 2006. *MMWR*. 2006; 55 (21):585-589. [Citado em 2 de jun. 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5521a1.htm>
- 7- Centers for disease control and prevention. Pneumocystis Pneumonia -- Los Angeles. *MMWR*. 1996; 45 (34): 729-33. [Citado em 2 de jun. 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00043494.htm>

- 8- Centers for disease control and prevention. Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - United States. MMWR. 1982; 31 (37);507-508,513-514. [Citado em 2 de jun. 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001163.htm>
- 9- Quagliarello V. The Acquired Immunodeficiency Syndrome: Current Status. Yale J Biol Med. 1982; 55:443-52.
- 10- Vahlne A. A historical reflection on the Discovery of human retroviruses. 2009; 6:40.
- 11- Kalichman AO. Vigilância epidemiológica de aids: recuperação histórica de conceitos e práticas. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1993.
- 12- Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Historia aids [citado em 2 de jun. 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historia-aids-linha-do-tempo>
- 13- The INSIGHT START StudyGroup. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015; 373:795-807.
- 14- Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. Lancet. 2018; 392(10148):685-97.
- 15- UNAIDS. Prevention Gap Report. 2016. [Citado em 05 mar. 2017]. Disponível em: <http://www.unaids.org>
- 16- Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müßig A, Allers K, Schneider T, Hofmann J, Kücherer C, Blau O, Blau IW, Hofmann WK, Thiel E. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2009; 360: 692-8.
- 17- Barros SG, Vieira-da-Silva LM. The genesis of the AIDS policy and AIDS Space in Brazil (1981-1989). Rev Saude Publica. 2016; 50:43.

- 18- Kalichman AO. A integralidade no cuidado das pessoas vivendo com HIV e AIDS: a experiência do Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS da SES-SP. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.
- 19- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/AIDS. 2018. [Citado em 5 mar. 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
- 20- Marins JR, Jamal LF, Chen SY, *et al.* Dramatic improvement in survival among adult brazilian AIDS patients. AIDS. 2003; 17:1675-82.
- 21- UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2018. [Citado em 05 mar. 2019]. Disponível em: <http://www.unaids.org>
- 22- UNAIDS. RELATÓRIO INFORMATIVO – ATUALIZAÇÃO GLOBAL DA AIDS 2019. [citado em 01 outubro de 2019]. Disponível em: <https://unaids.org.br/relatorios-e-publicacoes/>
- 23- UNAIDS. Get on the Fast-Track. 2016. [citado em 05 de março de 2017]. Disponível em: <http://unaids.org.br/estatisticas>
- 24- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV-Aids. 2015. [Citado em 4 dez. 2016]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf
- 25- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/AIDS. 2013. [Citado em 7 dez. 2013]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf
- 26- Tang JW, Chan PKS. Virology of human immunodeficiency vírus. In: Stanley Ho Centre for Emerging Infectious Diseases The Chinese University of Hong

- Kong and Centre for Health Protection Department of Health Hong Kong Special Administrative Region Government. HIV Manual 2007. [citado em 2 jun. 2019]. Disponível em: https://www.aids.gov.hk/pdf/g190htm/i_index.htm
- 27- Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligo B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010; 46(1):5-14.
- 28- Turville S, Oelrichs R. HIV virology. 2016. [Citado em 02 de jun. 2019]. Disponível em: <http://hivmanagement.ashm.org.au/index.php/basic-virology-immunology#page>.
- 29- Reitz Jr MS, Gallo RC. Human Immunodeficiency Viruse. In: "Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Disease", 7th ed. United States: Elsevier; 2010.
- 30- Malim MH, Bieniasz PD. HIV Restriction Factors and Mechanisms of Evasion. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(5):a006940.
- 31- Peterlin BM, Trono D. Hide, shield and strike back: how hiv-infected cells avoid imune eradication. *Nat ver Immunol*. 2003; 3(2):97-107.
- 32- Hatano H, Deeks SG. Drug resistant HIV. *BMJ* 2007; 334:1124-5.
- 33- Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. 2018. [Citado em 8 mar. 2019]. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- 34- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008.
- 35- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2017.

-
- 36- Clavel F, Hance AJ. HIV Drug Resistance. *N Engl J Med*. 2004; 350:1023-35.
- 37- Wilson LE, Gallant JE. The Management of Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: New Drugs and Drug Combinations. *CID*. 2009; 48(15):214-21.
- 38- Tang MW, Shafer RW. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs*. 2012; 72(9).
- 39- Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2014; 22(3): 642-50.
- 40- Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical Implications of Genotypic Resistance to the Newer Antiretroviral Drugs in HIV-1 Infected Patients with Virological Failure. *CID*. 2010; 50:872-80.
- 41- Flexner C. Modern HIV Therapy: Progress and Prospects. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(1): 61-70
- 42- Taiwo B, Murphy RL, Katlama C. Novel Antiretroviral Combinations in Treatment-Experienced Patients with HIV Infection. *Drugs*. 2010; 70(13):1629-42.
- 43- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 7.02. 2014. [Citado em 6 de agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.eacsociety.org>.
- 44- Vidal JE, Song AT, Matos ML, Bartmann D, Anjos G, Miranda EJP, Freitas AC, Dalben MF, Santana C, Segurado AC, Barreto CC, Hernandez AD. High Rate of Virologic Suppression with Darunavir/ritonavir plus Optimized Background Therapy among Highly Antiretroviral-experienced HIV-infected Patients: Results of a Prospective Cohort Study in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17 (1):41-7.
- 45- Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, Workman C, Casteele TVD, Doncker PD, Lathouwers E, Tomakai F. Week

- 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011; 25: 929–39.
- 46- Hoffmann CJ, Gallant JE. When and How to Use Tipranavir and Darunavir. *AIDS Read*. 2007;17(4):194-201.
- 47- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, *et al*. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009; 23:2289–300.
- 48- Clotet B, Bellos N, Molina JM, *et al*. 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; 369:1169-78.
- 49- Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, *et al*. High rate of virological suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrugresistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *CID* 2009; 49:1441–9.
- 50- Imaz A, Del Saz SV, Ribas MA, *et al*. Raltegravir, etravirine, and ritonavir boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:382–6.
- 51- Imaz A, Llibre JM, Mora M, *et al*. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *Antimicrob Chemother* 2011; 66:358-62.
- 52- Delaugerre C, Buyck JF, Peytavin G, *et al*. Factors predictive of successful darunavir/ritonavir-based therapy in highly antiretroviral-experienced HIV-1 infected patients (the DARWEST study). *J Clin Virol*. 2010; 47:248-52.
- 53- Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxungtham K, *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*. 2007; 370:48-58.
- 54- Biscione F, Westin MR, Ribeiro KM, Estevam DL, Cardoso SW, Tenore SB, et al. Virologic and Immunologic Effectiveness at 48 Weeks of Darunavir/Ritonavir-Based Regimens in Treatment-Experienced Persons Living with HIV1 Infection in Clinical Practice: a Multicenter Brazilian Cohort. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014; 13(1):63-8. Disponível em: <http://jia.sagepub.com/content/early/2013/10/16/2325957413502542.full.pdf>.
- 55- Ribeiro KM, Biscione FM, Westin MR, Machado DP, Greco DB, Tupinambás U. Virologic and immunologic effectiveness of darunavir-based salvage therapy in HIV-1-infected adults in a Brazilian clinical practice setting: results of a multicenter and retrospective cohort study. *Braz j infect dis*. 2014; 18 (1):1-7.
- 56- Brites C, Nóbrega I, Netto EM. Use of new antiretroviral drugs and classes in Bahia, Brazil: a real life experience on salvage therapy of AIDS patients. *Braz j infect dis*. 2015; 19 (5):529-32.
- 57- Schöntag, M, Tenore S, Ferreira P, Guinoza J, Diaz R. High viral load, previous fosamprenavir use and more recent HIV diagnosis correlate with darunavir failure in salvage therapy in Sao Paulo, Brazil. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15 (4):18269.
- 58- Vidal JE, Santos AMRD, Peixoto de Miranda ÉJF, Segurado AC. Long-term virologic and immunologic responses on darunavir/ritonavir – containing regimens among highly antiretroviral therapy-experienced patients: 7-year follow-up of a prospective cohort study in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017; 21(6):680-1.
- 59- British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). 2016. Disponível em: <https://www.bhiva.org/guidelines>

- 60- World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 61- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV: 2005/2006. 6. ed. Brasília, 2007.
- 62- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/aids e das Hepatites Virais. Nota Informativa N°007/2017 – DDAHV/SVS/MS. Brasília. 2017.
- 63- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de IST, do HIV/aids e Hepatites Virais. Nota Informativa N°059/2017 -DIAHV/SVS/MS. Brasília. 2017.
- 64- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de-linfocitos-c>.
- 65- Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Richman DD. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2017; 24(4):132-141.
- 66- Stanford University Medical Center. *HIV Drug Resistance Database*. Disponível em: <http://hivdb.stanford.edu>.
- 67- Skiest DJ et al. Similar Efficacy of Raltegravir When Used With or Without a Protease Inhibitor in Treatment-Experienced Patients. *HIV Clin Trials.* 2011; 12(3):131-140.

-
- 68- 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.
- 69- 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(6):766-779.
- 70- Agranonik M. Equações de Estimação Generalizadas (GEE): Aplicação em estudo sobre mortalidade neonatal em gemelares de Porto Alegre, RS (1995-2007). [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
- 71- Guimarães LSP, Hirakata VN. Uso do Modelo de Equações de Estimações Generalizadas na análise de dados longitudinais. *Revista HCPA.* 2012; 32(4):503-11.
- 72- World Health Organization. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021. 2017.
- 73- World Health Organization. HIV drug resistance report 2017. 2017.
- 74- Cesar C, Shepherd BE, Jenkins CA, Ghidinelli M, Castro JL, et al. Use of Third Line Antiretroviral Therapy in Latin America. *PLoS ONE.* 2014; 9(9): e106887.
- 75- Khan S, Das M, Andries A, Deshpande A, Mansoor H, Saranchuk P, Isaakidis P. Second-line failure and first experience with third-line antiretroviral therapy in Mumbai, India. *Glob Health Action.* 2014; 7: 24861.
- 76- Meintjes G, Dunn L, Coetsee M, Hislop M, Leisegang R, Regensberg L, Maartens G. Third-line antiretroviral therapy in Africa: effectiveness in a Southern African retrospective cohort study. *AIDS Res Ther.* 2015; 12:39.

- 77- Munerato P, Sucupira MC, Oliveros MPR, Janini LM, Souza DF, Pereira AA, Inocencio LA, Diaz RS. HIV Type 1 Antiretroviral Resistance Mutations in Subtypes B, C, and F in the City of São Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26(3): 265-73.
- 78- Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ, Grant RM, Martin JN. Interruption of Treatment with Individual Therapeutic Drug Classes in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *J Infect Dis*. 2005; 192:1537-44.
- 79- De Meyer S, Vangeneugden T, VanBaelen B, De Paepe E, VanMarck H, Picchio G, Lefebvre E, De Béthune MP. Resistance Profile of Darunavir: Combined 24-Week Results from the POWER Trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(3): 379-88.
- 80- Vidal JE, Freitas AC, Song ATW, Campos SV, Dalben M, Hernandez AV. Prevalence and factors associated with darunavir resistance mutations in multi-experienced HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors in a referral teaching center in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15(3):245-48.
- 81- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/aids e das Hepatites Virais. Nota Informativa N°307/2008 – DDAHV/SVS/MS. Brasília. 2008.
- 82- 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 ANRS 138 trial. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(9): 2099-106.
- 83- Armenia D, Di Carlo D, Maffongelli G et al. Virological response and resistance profile in HIV-1-infected patients starting darunavir-containing regimens. *HIV Med*. 2016; 15:1–12.
- 84- Arasteh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, Hoy J, De Meyer S, Vangeneugden T, Tomaka F. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antiviral Therapy*. 2009; 14: 859-64.

-
- 85- Mata-Marin JA, Huerta-Garcia G, Dominguez-Hermosillo JC et al. Effectiveness and risk factors for virological outcome of darunavir-based therapy for treatment-experienced HIV infected patients. *AIDS Res Ther* 2015; 12 (31): 1–6.
- 86- Antinori A, Meraviglia P, Monforte AA et al. Effectiveness, durability, and safety of darunavir/ritonavir in HIV-1-infected patients in routine clinical practice in Italy: a post authorization non interventional study. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10:1589–603.
- 87- Pernas B, Grandal M, Tabernilla A et al. Long-term clinical experience with darunavir (2007– 2015) in a large cohort of HIV-infected patients in Spain. *J Med Virol*. 2016; 88:2125–31.
- 88- Marcelin A-G, Delaugerre C, Beaudoux C et al. A cohort study of treatment-experienced HIV1-infected patients treated with raltegravir: Factors associated with virological response and mutations selected at failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 42:42-7.
- 89- Willig JH, Aban I, Nevin CR, Ye J, Raper JL, McKinnel JA, De Laitsch LL, Mrus JM, De La Rosa GR, Mugavero MJ, Saag MS. 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(12):1279-85.
- 90- Boyd MA, Moore CL, Molina J-M, Wood R, Madero JS, Wolff M, Ruxrungtham K, Losso M, Renjifo B, Teppler H, Kelleher AD, Amin J, Emery S, Coope DA. Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. *Lancet HIV*. 2015; 2:e42–51.
- 91- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJO, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen B-Y, Leavitt R, Sklar P. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:796–806.

-
- 92- Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, Morris SR, Mehta SR, Gianella S, Amico KR, Little SJ. Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32947.
- 93- Jacobson K, Ogbuagu O. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor-based regimens in a real-world clinical setting. *Medicine.* 2018; 97(43):e13016.
- 94- Gutierrez EB, Sartori AMC, Schmidt AL et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment: The role of pharmacy records of drug withdrawals. *AIDS Behav.* 2012; 16:1482–90.
- 95- Brigido LFM, Rodrigues R, Casseb J et al. Impact of adherence to antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients at a university public service in Brazil. *AIDS Patient Care STDS.* 2001; 15 (11):587–93.
- 96- Seang S, Schneider L, Nguyen T, Le MP, Soulie C, Calin R, Caby F, Valantin M-A, Tubiana R, Assoumou L, A.-G. Marcelin, Peytavin G, Katlama C. Darunavir/ritonavir monotherapy at a low dose (600/100 mg/day) in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(2):490-493.
- 97- Huhn GD, Sigman A, Livak B. Simplification from twice-daily to once-daily darunavir/ritonavir in a randomized trial among HIV-infected persons with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2015; 20:849–854.