

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA A
INFEÇÃO PELO VÍRUS HIV-1 EM ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS ENVOLVENDO PACIENTES
MULTIEXPERIMENTADOS UTILIZANDO TERAPIA
OTIMIZADA DE BASE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

CÁTIA BAUER MAGGI

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, setembro de 2015.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA A
INFECCÃO PELO VÍRUS HIV-1 EM ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS ENVOLVENDO PACIENTES
MULTIEXPERIMENTADOS UTILIZANDO TERAPIA
OTIMIZADA DE BASE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

CÁTIA BAUER MAGGI

Orientador: Prof.Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.
2015

CIP - Catalogação na Publicação

Maggi, Cátia Bauer

Segurança da terapia antirretroviral para a infecção pelo vírus HIV-1 em ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes multiexperimentados utilizando terapia otimizada de base: uma revisão sistemática / Cátia Bauer Maggi. -- 2015.
143 f.

Orientador: Ricardo de Souza Kuchenbecker.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Antirretrovirais. 2. Eventos adversos. 3. Ensaio clínicos randomizados. I. Kuchenbecker, Ricardo de Souza, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Unai Tupinambás, Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais.

Prof^a. Dr^a. Nêmora Tregnago Barcellos, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Prof^a. Dr^a. Maria Letícia Rodrigues Ikeda, Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela oportunidade para realizar este doutorado,

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker, pelo incentivo, genialidade e contribuições ao longo de todo o processo,

À secretária Vanessa Delfino, pelo suporte e presteza na realização das solicitações,

Aos colegas do Programa, em especial à Lessandra Cauduro, pelo apoio desde o início do mestrado, e ao Lucas Pitrez Mocellin, pelo comprometimento na coleta de dados e contribuições,

Ao Grupo Hospitalar Conceição, pelo incentivo para realização deste trabalho e, em especial, às colegas Lisiane Meneghini e Raquel Petry, pela flexibilização da jornada de trabalho no Serviço de Farmácia do Hospital Fêmeina,

Aos profissionais do Hospital Dia do Hospital Fêmeina e aos colegas das UDMs, pelo exemplo de cuidado às pessoas vivendo com HIV/AIDS,

À acadêmica Ana Paula dos Santos Amaral, pelo apoio e auxílio na formatação desta tese,

Aos amigos, pela compreensão nos momentos de ausência, em especial aos que me apoiaram nos últimos meses: Vera Lúcia, Vanessa Grando, João Marcos, Luciano Piccoli, Aline Disconsi, Gabriela Donati, Míriam Matos, Mariana Duarte e Márcia Toniolo,

À família, em especial, à prima Patrícia, ao meu irmão, Leonardo, aos meus padrinhos, Domingos e Eroni, e aos meus pais, Hilário e Maria Ana, por estarem sempre ao meu lado.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| Abreviaturas e Siglas | 6 |
| Resumo (resumo geral da tese incluídos os dois artigos) | 8 |
| Abstract | 10 |
| | |
| 1. APRESENTAÇÃO | 12 |
| 2. INTRODUÇÃO | 13 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA | 15 |
| 3.1 A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL | 15 |
| 3.2. A FALHA TERAPÊUTICA | 17 |
| 3.3. TARV EM INDIVÍDUOS MULTIEXPERIMENTADOS | 18 |
| 3.4. OS TESTES DE RESISTÊNCIA | 19 |
| 3.5. OS EVENTOS NÃO RELACIONADOS À AIDS | 19 |
| 3.6. TOXICIDADE RELACIONADA À TARV | 21 |
| 3.7. A FARMACOVIGILÂNCIA | 25 |
| 3.7.1. CONCEITOS | 25 |
| 3.7.2. CLASSIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA | 27 |
| 3.7.3. DETERMINAÇÃO DA CAUSALIDADE | 31 |
| 3.8. A PESQUISA DE NOVOS MEDICAMENTOS | 33 |
| 3.8.1. A FASE PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO | 33 |
| 3.8.2. A FASE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO | 38 |
| 3.9. A QUALIDADE DA INFORMAÇÃO SOBRE RISCOS EM ECRS | 39 |
| | |
| 4. JUSTIFICATIVA | 43 |
| 5. OBJETIVOS | 44 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 45 |
| 7. ARTIGO 1 | 55 |
| 8. ARTIGO 2 | 85 |
| 8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 112 |
| 9. ANEXOS | |
| a. Estratégia de Busca | 115 |
| b. Instrumento de Coleta de Dados | 137 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC - abacavir
ARV - antirretroviral
ATV - atazanavir
CNS- Conselho Nacional de Saúde
DDI - didanosina
DRC - doença renal crônica
EA - evento adverso
ECR - ensaio clínico randomizado
EOB - esquema otimizado de base
FDA - *Food and Drug Administration*
HAART - *highly active antiretroviral therapy*
HBV - vírus da hepatite B
HCV - vírus da hepatite C
IC - *inhibitory concentration*
IC - intervalo de confiança
IDV - indinavir
IM - infarto do miocárdio
IP - inibidor da protease
IQR - *interquartile range*
ITRN - inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
ITT - análise por intenção de tratar
ITTm- análise por intenção de tratar modificada
LDL - *Low Density Lipoprotein*
LPV/r - lopinavir/ritonavir
MERCOSUL - Mercado Comum do Sul
MVC - maraviroque
NAE - *non-AIDS event*
OMS - Organização Mundial de Saúde
PP- análise por protocolo
PVHA - pessoas vivendo com HIV/AIDS
RAM - reação adversa a medicamentos

RR - risco relativo

TARV - terapia antirretroviral

TDF - tenofovir

TFG - taxa de filtração glomerular

VIC - vincriviroc

RESUMO

Introdução: O desenvolvimento de antirretrovirais (AVRs) para o vírus HIV em pacientes multiexperimentados é prioridade em saúde pública e, além de supressão virológica máxima, recuperação e estabilização imunológica, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que envolvem esquemas de antirretrovirais utilizados em terapias de resgate devem ser capazes de demonstrar segurança na sua utilização, a curto e longo prazos. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática e caracterizar os achados de segurança da terapia antirretroviral (TARV) para a infecção pelo vírus HIV-1 nos ECRs que utilizaram esquemas otimizados de base (EOB) em pacientes multiexperimentados através, principalmente, da avaliação da qualidade da informação sobre riscos baseada na extensão do CONSORT sobre riscos e da avaliação da apresentação de achados laboratoriais que são *proxy* de desfechos conhecidamente relevantes. **Metodologia:** Foram revisadas as bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, Colaboração Cochrane, SCOPUS e ISI Web of Science visando identificar publicações entre janeiro/2003 e agosto/2014. Também foram revisadas as bases de dados dos seguintes congressos científicos internacionais: *International AIDS Conference*; *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*; *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*; e *International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*. Não foram feitas restrições em relação à língua da publicação dos estudos. Os critérios para inclusão dos estudos foram: ECRs com pelo menos 16 semanas de duração e com pelo menos 100 indivíduos que avaliaram segurança da terapia antirretroviral (TARV) em pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados. **Resultados:** Vinte e quatro ECRs foram incluídos, sendo 16 estudos originais e 8 extensões. Vinte e três (95,8%) estudos foram

exclusivamente financiados pela indústria farmacêutica. Apenas 15 (62,5%) estudos apresentaram eventos adversos (EAs) clínicos graves. Ocorrência de limiar para a apresentação de resultados foi observada em 13 (86,7%) estudos que apresentaram EAs graves, 22 (95,6 %) estudos que apresentaram EAs considerados comuns e em 8 (42,1%) estudos que apresentaram informações sobre desfechos laboratoriais. Seis (25%) ECRs não apresentaram informações sobre os desfechos laboratoriais investigados. Oito (33,3%) estudos não apresentaram informações sobre triglicerídeos, colesterol total, LDL (*low density lipoprotein*) e hiperglicemia, resultando em ausência de informação sobre os referidos desfechos para os medicamentos maraviroque (MVC) e vincriviroc (VIC). Nove estudos não apresentaram informações sobre marcadores hepáticos, resultando em ausência de informação destes desfechos para o medicamento enfuvirtida (ENF). Dezoito (75%) estudos não apresentaram informações sobre creatinina, resultando em ausência de informação sobre este desfecho para os medicamentos ENF, tipranavir (TPV) e darunavir (DRV). **Conclusões:** A informação sobre riscos em ECRs envolvendo TARV para pacientes multiexperimentados é altamente seletiva e insuficiente. Além disso, desfechos conhecidamente relevantes não tem sido incluídos *a priori* nestes estudos. Os ECRs que avaliam novos ARVs ainda apresentam as características dos estudos do início da era TARV, quando, diante de um cenário com grande mortalidade associada ao HIV, o principal objetivo era preservar a vida dos pacientes, em detrimento das questões de segurança da terapia.

ABSTRACT

Introduction: The development of antiretroviral drugs (ARVs) for treating the HIV virus in treatment-experienced patients is a priority in public health. In addition to virological suppression, recovery and stabilization of the immune system, randomized clinical trials (RCTs) involving antiretroviral regimens used in recovery therapies must be able to demonstrate short and long term safety in their use. **Objective:** To perform a systematic review and to characterize the findings regarding the safety of cART for HIV-1 virus infections in RCTs that used optimized background regimen in treatment-experienced patients primarily through assessing the quality of information based on the extent of the CONSORT on risks and evaluating the overall presentation of laboratory findings that are known to proxy relevant outcomes. **Methodology:** The following databases were researched: MEDLINE, EMBASE, LILACS, The Cochrane Collaboration, SCOPUS and ISI Web of Science. We searched for works published between January/2003 and August/2014. The databases of the following international scientific conferences were also researched: International AIDS Conference; Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); and International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. There were no restrictions regarding the language of the studies. The criteria for inclusion were the following: RCTs that lasted at least 16 weeks and with at least 100 participants who evaluated the safety of antiretroviral therapies (cART) in treatment-experienced patients with HIV-1. **Results:** Twenty-four RCTs were included, sixteen original studies and eight extensions. Twenty-three (95.8%) of the studies were funded exclusively by the pharmaceutical industry. Only fifteen (62.5%) of the studies showed serious clinical adverse events

(AEs). The occurrence threshold for the presentation of results was observed in thirteen (86.7%) of the studies that showed serious AEs, twenty-two (95.6%) of the studies that showed AEs considered to be common, and eight (42.1%) of the studies which presented information on laboratory outcomes. Six (25%) RCTs have not provided information on laboratory outcomes investigated. Eight (33.3%) studies did not provide information on triglycerides, total cholesterol, LDL (low density lipoprotein) and hyperglycemia, resulting in lack of information on these outcomes for the drugs maraviroc (MVC) and vicriviroc (VIC). Nine studies did not provide information on hepatic markers, resulting in lack of information on these outcomes for the drug enfuvirtide (ENF). Eighteen (75%) studies did not provide information on creatinine, resulting in lack of information on this outcome for the drugs ENF, tipranavir (TPV) and darunavir (DRV). **Conclusions:** Information on the risks of RCTs involving cART for treatment-experienced patients is highly selective and insufficient. Moreover, known relevant outcomes have not been included a priori in these studies. RCTs evaluating new ARVs have the same characteristics of studies of early ARVs, when, faced with a scenario of high mortality associated with HIV, the main goal was to preserve the lives of patients, at the expense of the safety in therapy.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada "**Segurança da terapia antirretroviral para a infecção pelo vírus HIV-1 em ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes multiexperimentados utilizando terapia otimizada de base: uma revisão sistemática**" apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 23 de setembro de 2015. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

Segundo estimativas da UNAIDS para o ano de 2014, há cerca de 36,9 milhões de indivíduos infectados pelo vírus HIV. Isto significa que cerca de 0,8% da população mundial de adultos com idade entre 15 e 49 anos estão vivendo com HIV/AIDS (UNAIDS, 2015).

No Brasil, o Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais estima aproximadamente 734 mil pessoas vivendo com HIV/AIDS no ano de 2014, com prevalência de 0,6% em indivíduos com idade entre 15 e 49 anos, sendo 0,7% em homens e 0,4% em mulheres (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Com 25 medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (Averting HIV and Aids, 2015) e cerca de 15 milhões de indivíduos em tratamento (UNAIDS, 2015), a terapia tripla proporcionou a redução da carga viral abaixo de 50 cópias de HIV-RNA/ml (Thompson *et al.*, 2010; Department of Health and Human Services, 2015) com decréscimo dramático na morbidade e mortalidade (Hammer *et al.*, 1997; Cameron *et al.*, 1998; Mocroft *et al.*, 1998; Palella *et al.*, 1998; Richey e Halperin, 2013; UNAIDS, 2015), resultando em expectativa de sobrevida que se assemelha às taxas da população em geral (Bhaskaran *et al.*, 2008; Lewden *et al.*, 2011).

Apesar do sucesso da terapia combinada, cerca de 30% dos pacientes não conseguem manter resposta virológica sustentada, resultando em falha terapêutica (Ledergerber *et al.*, 1999; Wit *et al.*, 1999; Cingolani *et al.*, 2002). Em estudo de coorte envolvendo 3496 pacientes, após 6 anos em terapia antirretroviral altamente potente (HAART), 21,4% dos pacientes com esquemas prévios e 11,2% dos pacientes virgens de tratamento apresentaram falha virológica e resistência às três principais classes de ARVs (Mocroft *et al.*, 2004). Nesta população, a incidência de eventos não relacionados

à AIDS (NAEs) pode chegar a 60 por 100 pessoas-ano (Anis *et al.*, 2009).

Visando oferecer preferencialmente dois ou três medicamentos completamente ativos em relação ao HIV (Chan-Tack *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2015), escolhidos mediante a realização de testes de detecção de resistência fenotípica ou genotípica ao vírus (Gallant, 2007; Department of Health and Human Services, 2015), o desenvolvimento de ARVs para pacientes multiexperimentados, especialmente para aqueles com resistência viral documentada a três ou quatro classes de ARVs é uma prioridade em saúde pública.

Além de supressão virológica máxima, recuperação e estabilização imunológica, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que envolvem esquemas de antirretrovirais utilizados em terapias de resgate devem ser capazes de demonstrar segurança na sua utilização a curto e longo prazos.

Através de revisão sistemática da literatura científica, a presente tese buscou avaliar em ECRs envolvendo pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados avaliando novos ARV utilizados em EOB: (1) a qualidade da informação sobre riscos da TARV baseando-se nas recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos, recomendações de *Ioannidis e Lau* e outras recomendações específicas à TARV; (2) a apresentação e qualidade da informação sobre anormalidades laboratoriais graves que são *proxy* de desfechos conhecidamente relevantes, tais como: insuficiência renal, insuficiência hepática, pancreatite e manifestações cardiovasculares.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Baseada em estudos que demonstraram a importância das concentrações plasmáticas elevadas do RNA do HIV e das baixas contagens de linfócitos TCD4+ (Mellors *et al.*, 1997) como indicadores de progressão da doença e mortalidade, a TARV parte do princípio de que os aspectos da doença derivam dos efeitos tóxicos diretos do HIV sobre as células do hospedeiro, principalmente os linfócitos TCD4+. Este princípio foi corroborado a partir das evidências de que os esquemas de tratamento associados a uma supressão a longo prazo da replicação do HIV e a repleção das células CD4 periféricas são clinicamente benéficos (Lee *et al.*; 2001). Assim, a terapia tem por objetivo suprimir a replicação do vírus ao máximo e pelo maior tempo possível.

Evidências oriundas de ECRs demonstraram que os esquemas contendo dois fármacos são superiores à monoterapia (Fischl *et al.*, 1995; Hammer *et al.*, 1996; Saag *et al.*, 1998) e os esquemas contendo três fármacos mostraram-se ainda mais efetivos (Collier *et al.*, 1996; Gulick *et al.*, 1997; Hammer *et al.*, 1997). Assim, as diretrizes atuais de tratamento preconizam a administração de esquemas contendo pelo menos três fármacos (Brasil. Ministério da Saúde, 2013; Department of Health and Human Services, 2015).

O resultado esperado da terapia inicial em um paciente anteriormente não tratado consiste em carga viral indetectável (nível plasmático de RNA do HIV < 50 cópias/ mL) dentro de 24 semanas após a instituição do tratamento (Department of Health and Human Services, 2015).

Atualmente, há 25 antirretrovirais (Tabela 1) utilizados para a infecção pelo vírus HIV aprovados nos EUA e Europa, pertencentes a 6 diferentes classes, atuando em

diversas etapas do ciclo de vida do vírus (Flexner, 2006): a) inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), b) inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), c) inibidores da protease (IP), d) inibidores de fusão, e) antagonistas do receptor CCR5 e f) inibidores da integrase.

Tabela 1 - Antirretrovirais disponíveis para tratamento da infecção pelo vírus HIV, classe terapêutica e data de aprovação pelo FDA.

| Antirretroviral | Sigla | Classe | Data de aprovação |
|------------------------|--------------|------------------------------|--------------------------|
| Zidovudina | AZT/ZDV | ITRN | 19-Mar-87 |
| Estavudina | D4T | ITRN | 24-Jun-94 |
| Lamivudina | 3TC | ITRN | 17-Nov-95 |
| Saquinavir | SQV | IP | 06-Dez-95 |
| Ritonavir | RTV | IP | 01-Mar-96 |
| Indinavir | IDV | IP | 13-Mar-96 |
| Nevirapina | NVP | ITRNN | 21-Jun-96 |
| Nelfinavir | NFV | IP | 14-Mar-97 |
| Delavirdina | DLV | ITRNN | 04-Abr-97 |
| Efavirenz | EFV | ITRNN | 17-Set-98 |
| Abacavir | ABC | ITRN | 17-Dez-98 |
| Amprenavir | APV | IP | 15-Abr-99 |
| Lopinavir | LPV | IP | 15-Set-00 |
| Didanosina | DdI | ITRN | 31-Out-00 |
| Tenofovir | TDF | ITRN | 26-Out-01 |
| Enfuvirtida | ENF | Inibidor de fusão | 13-Mar-03 |
| Atazanavir | ATV | IP | 20-Jun-03 |
| Emtricitabina | FTC | ITRN | 02-Jul-03 |
| Fosamprenavir | FPV | IP | 20-Out-03 |
| Tipranavir | TPV | IP | 22-Jun-05 |
| Darunavir | DRV | IP | 23-Jun-06 |
| Maraviroque | MVC | Antagonista do Receptor CCR5 | 18-Set-07 |
| Raltegravir | RAL | Inibidor da Integrase | 12-Out-07 |
| Etravirina | ETR | ITRNN | 18-Jan-08 |
| Rilpivirina | RPV | ITRNN | 20-Mai-11 |

ITRN-inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos; ITRNN- inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos; IP- inibidores da protease (Averting HIV and Aids, 2015)

As opções terapêuticas existentes oferecem múltiplas combinações de esquemas terapêuticos. As diretrizes atuais preconizam esquemas terapêuticos estruturados, combinando, por exemplo, 2 ITRNs + 1 ITRNN para pacientes iniciando a TARV, em que a primeira opção a ser prescrita contemplaria os medicamentos efavirenz + tenofovir + lamivudina (Brasil. Ministério da Saúde, 2013; Department of Health and Human Services, 2015).

3.2. A FALHA TERAPÊUTICA

Melhorias no acesso ao cuidado e adesão ao tratamento podem ter contribuído para aumentar a taxa de supressão virológica na última década (Gill *et al.*, 2010; Moore e Bartlett, 2011; Yehia *et al.*, 2012). Novos medicamentos e comprimidos com dose fixa combinada têm aumentado a efetividade, segurança e tolerabilidade dos esquemas terapêuticos (Yehia *et al.*, 2012).

Ainda assim, uma parcela significativa de indivíduos não consegue manter resposta virológica sustentada, resultando em falha terapêutica (Ledergerber *et al.*, 1999; Wit *et al.*, 1999; Cingolani *et al.*, 2002). Estudo de coorte estimou em 21,4% a taxa de falha virológica a três classes de ARVs após 6 anos de TARV entre indivíduos com tratamentos prévios e em 11,2% entre pacientes virgens de tratamento (Mocroft *et al.*, 2004).

Falha de tratamento é uma expressão que contempla os diversos motivos pelos quais um esquema terapêutico pode ser considerado inadequado (Temesgen *et al.*, 2006) e contempla três diferentes categorias (Gallant, 2007):

1) Falha virológica: falha em alcançar ou manter supressão virológica, definida como carga viral acima de 400 cópias/mL após 24 semanas ou acima de 50 cópias/mL acima de 48 semanas (Department of Health and Human Services, 2015);

2) Falha imunológica: declínio progressivo na contagem de células TCD4+;

3) Falha clínica: progressão de doença.

Nos Estados Unidos, definições clínica e imunológica de falha são raramente consideradas em indivíduos com supressão virológica em TARV, uma vez que a ocorrência de eventos clínicos novos, apesar da supressão virológica, são improvavelmente associados ao esquema terapêutico (Gallant, 2007).

3.3. TARV EM INDIVÍDUOS MULTIEXPERIMENTADOS

Tradicionalmente, pacientes com experiência prévia de tratamento são aqueles que apresentam falhas no tratamento de primeira e segunda linhas, seja por intolerância, falha ou resistência virológica. Tais pacientes são caracterizados como pacientes resistentes a uma, duas ou três classes de antirretrovirais, usualmente ITRN, ITRNN e IP (Mocellin, 2012).

A definição mais aceita atualmente para paciente multiexperimentado consiste na presença de resistência viral documentada a pelo menos dois esquemas de TARV, incluindo o desenvolvimento de resistência a pelo menos um medicamento de cada uma das três principais classes – ITRN, ITRNN e IP (Nelson *et al.*, 2005; Clotet *et al.*, 2007; Food and Drug Administration, 2007; Steigbigel *et al.*, 2008).

3.4. OS TESTES DE RESISTÊNCIA

Os testes de resistência podem ser divididos em duas categorias: testes de resistência fenotípica e testes de resistência genotípica (Gallant, 2007).

Os testes de resistência genotípica analisam a presença de mutações associadas à resistência ao medicamento com base em mutações identificadas em estudos prévios com o auxílio de um algoritmo computadorizado (Gallant, 2007).

Já os testes fenotípicos determinam a quantidade de medicamento necessária para inibir a replicação do HIV-1 *in vitro*, sendo que as concentrações dos medicamentos podem resultar em inibição de 50, 90 ou 95% (IC50, IC90 ou IC95). Os testes fenotípicos constituem-se em medida mais direta da susceptibilidade, mas são mais caros e consomem mais tempo (Gallant, 2007).

Embora ECRs comparando os dois testes não tenham demonstrado benefício claro do teste fenotípico, muitos clínicos preferem este teste em pacientes com resistência mais extensiva, pois é possível identificar as interações entre as mutações, especialmente entre IPs e ITRN, e permitem uma medida quantitativa de suscetibilidade (Gallant, 2007).

3.5. OS EVENTOS NÃO RELACIONADOS À AIDS (NAEs)

Se na era pré- TARV a AIDS foi a primeira causa de morte em pacientes infectados pelo vírus HIV (Krentz, Kliewer e Gill, 2005; Lau, Gange Sj Fau - Moore e Moore, 2007), atualmente, estudos de coorte indicam que os NAEs sejam a principal causa de morte entre esses indivíduos (Gill. *et al.*, 2010; Garcã-a-Samaniego *et al.*, 2013). NAEs são eventos que não são eventos-definidores de AIDS, segundo a

classificação de condições indicadoras de AIDS proposta pelo *Center for Disease Control and Prevention*, de 1993 (Center for Disease Control and Prevention, 1992). Estes eventos englobam múltiplas doenças envolvendo diferentes órgãos, e incluem doenças cardiovasculares, renais e hepáticas, neoplasias não relacionadas à AIDS, diabetes, desordens neuropsiquiátricas e anormalidades ósseas (Masia *et al.*, 2013).

Eventos graves não relacionados à AIDS são NAEs que resultam em morte, são ameaçadores à vida, prolongam a hospitalização ou estão associados com morbidade significativa e ocasionam incapacidade permanente (Anis *et al.* 2009; Lucero *et al.*2013; Mocroft *et al.*2010). A maioria dos estudos incluem doenças cardiovasculares, renais e hepáticas e cânceres não definidores de AIDS (Belloso *et al.*2010; Mocroft *et al.*2010; Neuhaus *et al.*2010). Outros estudos incluem uma gama mais ampla de condições, tais como infecções não relacionadas à AIDS e eventos psiquiátricos (Anis *et al.*2009; Ferry *et al.*2009; Lau, Gange Sj Fau - Moore e Moore; Lucero *et al.*2007; Masia *et al.*2013).

A incidência de NAEs em indivíduos em TARV relatada em alguns estudos está entre 0,9 e 2,9 por 100 pacientes-ano (Belloso *et al.* 2010; El-Sadr Wm Fau - Lundgren *et al.*2006; Lucero *et al.*2013; Masia *et al.*2013; Mocroft *et al.* 2010; Zhang *et al.*2012). O estudo de coorte APROCO/ COPILOTE, realizado na França com pacientes virgens de esquemas contendo IP, encontrou incidência desses eventos em 10,5 por 100 pacientes-ano (Ferry *et al.*2009). Em ECR aberto avaliando indivíduos com falha a pelo menos dois esquemas prévios, a incidência de NAEs foi de 60,96 por 100 pacientes-ano (Anis *et al.*2009).

A patogênese dos NAEs é multifatorial e complexa e envolve fatores como toxicidade relacionada à TARV, efeito direto do HIV, comorbidades, coinfeções, ativação imune e coagulopatias (Hsu, Sereti I Fau - Ananworanich e Ananworanich, 2013).

O estudo CoRIS acompanhou 5185 indivíduos virgens de tratamento acima de 13 anos (13306 pessoas-ano de seguimento) de 28 serviços de saúde espanhóis, entre os anos de 2004 e 2010, para verificar a incidência, os fatores de risco e a mortalidade relacionada aos NAEs. A mediana de tempo entre o diagnóstico e a inclusão no estudo foi de 0,11 anos [IQR: 0,03 - 0,51 anos], sendo que 85% dos pacientes foram diagnosticados em 2004 ou mais tarde. A mediana da contagem de células TCD4 foi de 342 céls/ μ L [IQR: 0,57 - 3,30 anos]. Neste estudo, 367 pacientes desenvolveram 423 NAEs, com uma taxa de incidência de 28,93 por 1000 pessoas-ano [IC 95%: 26,15 - 32,07 por 1000 pessoas-ano]. Dentre os eventos não relacionados à AIDS mais comuns, 122 (9,62%) foram psiquiátricos, 57 (4,49%) foram hepáticos, 54 (4,26%) foram neoplasias, 42 (3,39%) foram renais e 34 (2,68%) foram cardiovasculares. Os NAEs contribuíram com 28,9% de todas as mortes. Início de TARV foi inversamente associada à incidência de eventos psiquiátricos, risco relativo (RR) = 0,54 [IC 95%: 0,30 - 0,96] e renais, RR = 0,31 [IC 95%: 0,13 - 0,72]. (Masia *et al.*, 2013).

3.6. TOXICIDADE RELACIONADA À TARV

3.6.1. DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Com delineamento observacional prospectivo, o estudo D:A:D acompanhou 23468 pacientes e demonstrou aumento da incidência de infarto do miocárdio (IM) com o aumento da exposição à TARV ($p < 0,001$). Após ajuste para fatores de risco, o RR por ano adicional de exposição à terapia foi de 1,26 [IC 95%: 1,12-1,41]. Entretanto, como os próprios autores esclareceram, somente ECRs seriam capazes de estabelecer a

causalidade da associação observada (Friis-Moller N Fau - Sabin *et al.*, 2003; Worm *et al.*, 2010).

Uma análise subsequente do estudo D:A:D demonstrou, entre os IPs, risco significativamente aumentado de IM em indivíduos expostos ao indinavir (IDV) (RR por ano adicional de 1,12 [IC 95%: 1,07-1,18]) e aos esquemas contendo lopinavir/ritonavir (LPV/r) (RR: 1,13 [IC 95%: 1,05 - 1,21]). Entre os medicamentos ITRN, houve associação significativa entre exposição cumulativa ao medicamento abacavir (ABC) (RR 1,07 [IC 95%: 1,00-1,14]); exposição recente ao ABC (RR 1,70 [IC 95% 1,17-2,47]) e didanosina (DDI) (RR 1,41 [IC 95%: 1,09-1,82]) (Worm *et al.*, 2010).

Posteriormente, uma análise de dados relativa a eventos cardiovasculares do estudo SMART foi conduzida a fim de verificar os achados do estudo DAD. A análise multivariada mostrou que o uso de ABC estava associado a um aumento do risco de cada um dos desfechos cardiovasculares definidos, comparando com pacientes recebendo ITRN que não ABC ou DDI. Entretanto, neste estudo, o uso de DDI não foi associado ao aumento de nenhum dos desfechos avaliados (Lundgren *et al.*, 2008).

As alterações no metabolismo da glicose e concentrações lipídicas contribuem para o mecanismo pelo qual os IPs aumentam o risco de IM (Friis-Moller N Fau - Reiss *et al.*, 2007; Phillips *et al.*, 2008). Estes efeitos adversos aparecem gradualmente e com longos períodos de exposição ao medicamento, sugerindo piora gradual no processo aterosclerótico subjacente (Lundgren *et al.*, 2008).

3.6.2. DESFECHOS HEPÁTICOS

Níveis anormais de enzimas hepáticas são comuns entre pessoas infectadas pelo vírus HIV e podem ser causados por múltiplos fatores, incluindo toxicidade

antirretroviral e coinfeção com vírus da hepatite B (HBV) ou C (HCV) (Lee e Safrin, 1992; Zylberberg e Pol, 1996).

Em estudo de coorte envolvendo 52236 pessoas-ano, indivíduos que iniciaram TARV apresentaram um aumento de 12% na taxa de morte por doenças relacionadas ao fígado por ano adicional de exposição à terapia (IC 95%: 4-20%, $p=0.022$) após ajuste para contagem de células TCD4+ e outros fatores (Mocroft *et al.*, 2005).

Em outro estudo de coorte envolvendo 298 pacientes em uso de TARV, hepatotoxicidade grave foi observada em 10,4% dos indivíduos [IC 95%: 7,2 - 14,4%]. Neste estudo, o uso de ritonavir foi associado a um maior risco de toxicidade. Embora a hepatite viral crônica tenha sido associada com aumento no risco de toxicidade grave em pacientes em uso de esquemas sem ritonavir (RR = 3,7 [IC 95%: 1,0 - 11,8], a maioria dos pacientes com vírus da hepatite B ou C (88%) não apresentaram efeitos tóxicos significativos (Sulkowski *et al.*, 2000).

Em coorte prospectiva, Sulkowski e colaboradores investigaram a incidência de hepatotoxicidade grave (graus 3 e 4 de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) em 568 pacientes em esquemas contendo inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN). Hepatotoxicidade grave foi observada em 15,6% dos pacientes em esquemas contendo nevirapina e 8% dos esquemas contendo efavirenz. O risco foi significativamente aumentado entre indivíduos com hepatite viral crônica (69% dos casos) e esquemas contendo inibidores da protease (IPs) (82% dos casos) (Sulkowski *et al.*, 2002).

3.6.3. DESFECHOS PANCREÁTICOS

Uma avaliação da incidência de pancreatite em 20 estudos conduzidos pelo *Adult AIDS Clinical Trial Group* utilizou diferentes definições da doença. Em três estudos, pancreatite foi definida como elevação da amilase sérica e uma síndrome clínica compatível incluindo náusea, vômito e/ou dor abdominal. Para os outros 17 estudos, duas definições de pancreatite foram utilizadas: pancreatite clínica e uma definição combinada de pancreatite clínica e/ou laboratorial. Pancreatite laboratorial foi definida por anormalidades significativas na amilase e/ou lipase; enquanto que casos de pancreatite clínica foram pesquisados nos registros de diagnóstico, morte e eventos adversos. Neste estudo, a incidência de pancreatite clinicamente definida foi de 0,61 por 100 pessoas-ano e a incidência de pancreatite clínico e laboratorialmente definida foi de 2,23 por 100 pessoas-ano. O estudo concluiu que o esquema contendo ITRN e a definição de pancreatite adotada podem ter impacto na incidência da doença (Reisler *et al.*, 2005).

3.6.4. DESFECHOS RENAIIS

Diversos estudos têm associado perda de função renal a esquemas contendo tenofovir (TDF) (Kinai e Hanabusa, 2009; Cooper *et al.*, 2010) e atazanavir (ATV) (Mocroft *et al.*, 2010). Em estudo de coorte envolvendo 3329 pacientes em terapia inicial com o objetivo de investigar a toxicidade associada ao TDF e avaliar se IP/r podem apresentar efeito aditivo, foi comparado o risco de doença renal crônica (DRC) em esquemas iniciais de TARV que foram categorizados em quatro tipos de esquemas que incluíam ou não um IP/r ou um ITRNN, com ou sem TDF. Em 4,8 anos de

seguimento, observou-se um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) estimada associada à TARV. Neste estudo, TDF e um IP/r foram associados com risco elevado de DRC [OR (*odds ratio*) para um limiar de TFG estimada < 60mL/min por 1,73m²: 3,35 (IC 95%: 1,40 - 8,02) que se desenvolveu em 5,7% dos pacientes depois de 4 anos de exposição a esse tipo de esquema (Kalayjian *et al.*; 2012).

3.7. A FARMACOVIGILÂNCIA

3.7.1. CONCEITOS

Reação Adversa a Medicamentos

A definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) para uma reação adversa a medicamentos (RAM) usada há quase quarenta anos é: “uma resposta a um fármaco que é nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente prescritas em humanos para a profilaxia, diagnóstico ou terapia para uma doença, ou para a modificação de uma função fisiológica (Organização Mundial de Saúde,1972)”.

A definição proposta por Laurence (Laurence, 1998) exclui reações não esperadas menores: “uma RAM é uma reação prejudicial ou um efeito significativamente desagradável causado por um fármaco em doses usadas para efeitos terapêuticos (ou profilaxia ou diagnóstico) que justifica uma redução de dose ou retirada do medicamento que sugere perigo a uma futura administração.”

Entretanto, as duas definições anteriores excluem os erros de medicação, reações devidas a contaminantes e componentes inativos. Alguns autores propuseram, então, uma definição mais global em que uma RAM é “uma reação visivelmente prejudicial ou desagradável, como consequência de uma intervenção relacionada com o

uso de uma especialidade farmacêutica, que prediga o risco da administração futura e justifique uma prevenção ou tratamento específico, alteração da dose ou suspensão da especialidade farmacêutica (Edwards e Aronson, 2000)”.

É considerada uma reação adversa grave a ocorrência médica que em alguma dose do medicamento resulta em morte, promove hospitalização ou requer um prolongamento desta, resulta em incapacidade permanente ou ocasiona risco de vida (Edwards e Aronson, 2000).

Evento Adverso

Os termos “reação adversa” e “efeito adverso” são intercambiáveis, exceto que um efeito adverso é visto do ponto de vista do fármaco, enquanto uma reação adversa é vista sob o aspecto do paciente. Entretanto, os termos “efeito adverso” e “reação adversa” podem ser distinguidos de “evento adverso”. Enquanto um efeito adverso é um desfecho adverso que pode ser atribuído à ação de algum medicamento, um evento adverso é um desfecho adverso que ocorre enquanto um paciente está usando um medicamento, mas não é necessariamente atribuível a ele. Esta distinção é importante, por exemplo, em ensaios clínicos, em que nem todos os eventos são necessariamente relacionados a um medicamento (Edwards e Aronson, 2000; Sherman e Loeb, 2005). O evento pode ser devido a vários fatores, tais como: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada e horário de administração incorreto, entre outros (Franceschi *et al.*, 2004).

Farmacovigilância

A OMS define a farmacovigilância como “a ciência e as atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou

qualquer outro problema relacionado com os medicamentos”. Nesta definição, o termo “medicamento” inclui os fármacos, produtos biológicos, vacinas, hemoderivados e medicamentos fitoterápicos. O escopo da farmacovigilância também abrange (Alghabban, 2007) notificações de perda de eficácia, erros de medicação, uso *off-label*, intoxicações agudas e crônicas, mortalidade relacionada aos fármacos, abuso de medicamentos e uso incorreto dos mesmos e interações farmacológicas adversas aos medicamentos.

Sinal

Um sinal refere-se à possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento em que a relação é previamente desconhecida ou documentada de modo incompleto. Geralmente, mais de um relato é requerido para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação (Edwards e Aronson, 2000).

3.7.2. CLASSIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA

3.7.2.1. CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO OS MECANISMOS DE PRODUÇÃO DE RAMS

A literatura relata uma classificação dos mecanismos de produção de RAMs, dividindo-os em 6 tipos (Hanlon *et al.*, 1999):

1. Superdosagem relativa: quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas, mas suas concentrações séricas apresentam-se superiores às habituais;
2. Efeitos colaterais: são os inerentes à própria ação farmacológica do

medicamento;

3. Efeitos secundários: são os devidos não à ação farmacológica do medicamento, mas às consequências do efeito desejado;

4. Idiosincrasias: reações nocivas, às vezes fatais, que ocorrem em uma minoria dos indivíduos. Definida como uma sensibilidade peculiar a determinado produto, motivada pela estrutura singular de um determinado sistema enzimático. Em geral, se considera que as respostas idiosincráticas se devem ao polimorfismo genético;

5. Hipersensibilidade alérgica: para sua produção, é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Trata-se de uma reação não relacionada com a dose administrada;

6. Tolerância: é o fenômeno pelo qual administrações repetidas, contínuas ou crônicas de um fármaco na mesma dose diminuem progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para que os efeitos se mantenham na mesma intensidade.

3.7.2.2. CLASSIFICAÇÃO DE RAWLINS E THOMPSON

Segundo a classificação proposta por Rawlins e Thompson, as reações adversas dividem-se em dois grupos (Rawlins e Thompson, 1991):

1) Reações tipo A (dose-dependentes): são efeitos farmacológicos exagerados ou aumentados em doses habituais. Podem ser resultado de efeito colateral, interação farmacológica, efeito citotóxico ou, simplesmente, a extensão de um efeito farmacológico por sobredose. A gravidade destas reações é diretamente

proporcional às doses administradas e podem ser prevenidas ou tratadas através de um ajuste da dose;

2) Reações tipo B (dose-independentes): são reações não esperadas a partir das propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses habituais. Podem ter como origem as variantes farmacogenéticas ou imunoalérgicas dos pacientes. Devido à sua natureza, reações tipo B têm mais chance de resultar em remoção da autorização de comercialização do medicamento.

3.7.2.3. CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A GRAVIDADE

É dividida em quatro categorias (Valcesia, 2008):

- Letais: contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente;
- Graves: a reação afeta diretamente a vida do paciente, podendo requerer internação ou prolongá-la, gerar uma incapacidade significativa ou permanente, gerar uma anomalia congênita, requerer terapia de suporte, causar abuso ou dependência;
 - Moderadas: a reação interfere nas atividades habituais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas, acarretando falta ao trabalho, atendimento em serviços de saúde ou serviços de emergência;
 - Leves: com sintomas facilmente tolerados, não necessitando de antídotos, geralmente de curta duração, não interfere substancialmente na vida do paciente, não causa prolongamento da internação.

3.7.2.4. CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A FREQUÊNCIA

Estabelecida pela OMS, apresenta limiares para a classificação das RAMs de acordo com sua frequência (World Health Organization, 2010):

- Muito comum: quando apresentam incidência maior ou igual a 10%;
- Comum: quando apresentam incidência maior ou igual a 1% e menor que 10%;
- Incomum ou pouco frequente: a incidência é maior ou igual a 0,1% e menor que 1%;
- Rara: incidência maior ou igual a 0,01% e menor do que 0,1%;
- Muito rara: menor que 0,01%.

3.7.2.5. CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A CAUSALIDADE

A OMS considera a relação causa-efeito (processo de atribuição da relação entre o medicamento suspeito e a RAM) dividindo-a em alguns subgrupos (Edwards e Aronson, 2000; Nebeker, Barach P Fau - Samore e Samore, 2004):

- Determinada ou definida: relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do sintoma e comprovação através de teste laboratorial. O sintoma ou sinal desaparece com a interrupção do medicamento e reaparece ao administrá-lo novamente e não pode ser explicado pela doença do paciente, enfermidades associadas ou outros medicamentos;

- Provável: um evento clínico com comprovação através de teste laboratorial, com razoável relação temporal, com improvável relação com a doença de base ou outros medicamentos. Não há informação sobre readministração do fármaco;

- Possível: um evento clínico com comprovação através de teste laboratorial, com razoável relação temporal, porém os sinais e sintomas podem ser explicados pela doença do paciente, enfermidades associadas ou outros medicamentos e tratamentos concomitantes;

- Não relacionada ou duvidosa: não cumpre com os critérios anteriores para o estabelecimento da causalidade;

- Condicional: a sequência temporal é razoável e a reação não se explicaria pelo estado clínico do paciente, pois o quadro apresentado não é conhecido como efeito indesejável do fármaco implicado;

- Inacessível/ não classificável: um relato sugerindo uma reação adversa que não pode ser avaliada porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada.

3.7.3. DETERMINAÇÃO DA CAUSALIDADE

As principais abordagens utilizadas na avaliação de causalidade de reações adversas incluem o julgamento clínico, o método bayesiano e os algoritmos (Heineck, Camargo e Ferreira, 2004).

Os algoritmos ou tabelas de tomada de decisão são questionamentos ordenados desenvolvidos com o intuito de auxiliar no estabelecimento da relação causa - efeito entre a administração de um fármaco e o surgimento de um evento clínico adverso. Este estabelecimento é fundamental não apenas para auxiliar a equipe de profissionais da saúde na tomada de decisões a respeito do caso ou formular recomendações para aquele paciente, como também para evitar, se possível, que essa mesma RAM se manifeste em outros pacientes.

Os algoritmos mais utilizados internacionalmente são o de Naranjo, de Karch e Lasagna, de Jones e o de Kramer.

Todos os algoritmos adotam como critérios para avaliação da causalidade a compatibilidade da relação temporal entre a exposição ao medicamento e o evento observado; a farmacologia do fármaco e se esta é compatível com a manifestação clínica observada; a plausibilidade biológica (sinais e sintomas, testes de laboratório, anatomia patológica, mecanismos) e a possibilidade de exclusão de outras causas.

O algoritmo de Karch e Lasagna consiste em sete questões fechadas abordando os aspectos citados acima a serem respondidas de forma dicotômica (Karch Fe Fau - Lasagna e Lasagna, 1977). A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da "força" da relação causal. Neste método, uma RAM só poder ser julgada definida se houver re-exposição ao medicamento, o que raramente é o caso.

O algoritmo de Jones funciona de forma semelhante aos anteriores, sendo a força da relação causal verificada por meio de respostas dicotômicas aos questionamentos. A diferença é que não é necessário considerar o conjunto de respostas. Assim, resposta negativa ao primeiro questionamento que aborda a relação temporal já classifica a suspeita como remota (Jones, 1982).

Naranjo e colaboradores, utilizando os mesmos critérios, atribuíram valores numéricos às respostas para dez questões formuladas, e o somatório dos valores obtidos indica a força da causalidade. Diferentemente dos outros algoritmos comentados anteriormente, está prevista a resposta "não se sabe", pois em muitas situações faltam informações sobre o caso observado (Naranjo Ca Fau - Busto *et al.*, 1981).

Em comparação com estes três algoritmos, o de Kramer e colaboradores é o mais complexo, pois cada um dos critérios mencionados acima, denominado eixo, é

investigado com um conjunto de 4 a 13 questões, resultando em um total de 56 perguntas. A avaliação permite a obtenção de um valor para cada eixo e o somatório destes valores permite estabelecer a força da causalidade (Hutchinson Ta Fau - Leventhal *et al.*, 1979).

Outra proposta para a avaliação da causalidade relatada na literatura é o método bayesiano que consiste em uma proposta de análise de decisão que usa a chance condicional para avaliar a probabilidade de o fármaco ser responsável pelo evento adverso. O resultado desta análise expressa a probabilidade posterior que varia de 0% (evento não induzido por fármaco) a 100% (evento induzido por um fármaco) em favor a um medicamento. Esta proposta parece ter maior aplicabilidade para casos graves de eventos adversos na monitorização de medicamentos pós-comercialização (Lane *et al.*, 1987).

3.8. A PESQUISA DE NOVOS MEDICAMENTOS

3.8.1. A FASE PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO

A aprovação de um medicamento para a comercialização exige estudos extensivos em modelos celulares e animais, chamados estudos pré-clínicos; e em seres humanos, denominados estudos clínicos (Stricker, Psaty, 2004).

3.8.1.1. OS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Os estudos pré-clínicos devem gerar evidências que justifiquem a pesquisa em seres humanos, incluindo previsões dos riscos associados ao uso do fármaco

através da identificação e compreensão das ações farmacológicas dos medicamentos, como mecanismo de ação, especificidade do efeito e toxicidade (Marodin, 2008). Os estudos de toxicidade são conduzidos em animais de acordo com diretrizes bem definidas (Marodin, 2008). A Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) preconiza que se deve utilizar pelo menos uma espécie de mamíferos (Brasil CNS,1997) que, de acordo com a Resolução 129/96 do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), deve ser de não roedores (Mercosul, 1996), em que se deve determinar a toxicidade do medicamento e/ou dos seus metabólitos em vários sistemas biológicos (Brasil CNS,1997) De acordo com a Resolução 129/96 do MERCOSUL, a avaliação toxicológica pré-clínica é dividida em quatro estágios, conforme o tempo de exposição: toxicidade aguda, de doses repetidas, subcrônica e crônica (Mercosul, 1996).

Segundo a Resolução 251/97 do CNS, os estudos de toxicidade aguda envolvem a administração de dose única ou de pequenas doses escalonadas em um período de até 24 horas, enquanto os estudos de toxicidade a longo prazo, subcrônica (cerca de 30 dias) e crônica (90 dias ou mais), envolvem a administração diária de medicamentos por períodos que duram poucos dias até anos. As reações adversas a medicamentos não relacionadas com a dose (reações alérgicas ou geneticamente determinadas) não podem ser avaliadas nos testes toxicológicos tradicionais. Quando o produto é tido como provavelmente seguro, inicia-se a experimentação clínica (Brasil CNS,1997).

3.8.1.2. OS ESTUDOS CLÍNICOS

A investigação clínica de um medicamento previamente não testado é geralmente dividida em três fases (fase I, II e III) (Food and Drug Administration, 2003)

podendo chegar a cinco (fase zero a IV) (Hulley *et al.*, 2006) dependendo do nível de conhecimento que se tem sobre os efeitos do fármaco em modelos animais, celulares e humanos. Embora essas fases geralmente aconteçam sequencialmente, com níveis crescentes de complexidade e exposição, poderá haver uma sobreposição das mesmas (Food and Drug Administration, 2003).

Os estudos de fase zero são realizados antes que os estudos da fase pré-clínica tenham sido completados e têm por objetivo avaliar se a substância possui alguma atividade biológica nos seres humanos. Realizados com até 20 pacientes, utilizam doses muito reduzidas do fármaco sob investigação (Wadman, 2006).

De acordo com a Resolução 251/97 do CNS, via de regra, os estudos de fase I constituem-se no primeiro contato de um novo medicamento com seres humanos (Brasil CNS,1997). De acordo com a Resolução 129/96 do MERCOSUL, estes estudos são desenhados para determinar o metabolismo e as ações farmacológicas de um medicamento em humanos e os efeitos colaterais associados com o aumento de dose. É recomendável que a dose máxima administrada seja um décimo da dose considerada segura nos estudos pré-clínicos realizados na espécie mais sensível ou naquela com mais estreita semelhança biológica ao homem no que diz respeito ao perfil farmacocinético e, quando possível, ao perfil farmacodinâmico. Os indivíduos envolvidos nesta fase não deverão ser expostos a mais de três doses do fármaco em pesquisa. Depois da administração de cada dose, deverão ser realizados os estudos pertinentes de tolerância (Mercosul, 1996). Durante a fase I, informações suficientes sobre os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento devem ser obtidas para que um estudo de fase II possa ser desenhado. O total de indivíduos que participam desta etapa varia de acordo com o medicamento, geralmente de 10 a 80 pacientes, não excedendo a 100 (Food and Drug Administration, 2003).

Estudos de fase I também incluem estudos de metabolismo do medicamento, relação estrutura-atividade, mecanismo de ação em humanos, bem como estudos em que os medicamentos sob investigação são utilizados como ferramentas de pesquisa para explorar fenômenos biológicos e processos de doença (Food and Drug Administration, 2003).

Já os estudos de fase II, de acordo com a Resolução 251/97 do CNS, são estudos terapêuticos piloto utilizados para demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo em pacientes afetados por uma determinada condição patológica. Realizam-se com um número limitado de participantes. O delineamento preponderante é o ECR. É composto pelas fases 2a e 2b, avaliação de titulação de dosagem e de eficácia (BRASIL CNS,1997).

Os estudos de fase II iniciais (fase 2a) utilizam doses do fármaco já testadas como seguras em estudos de fase I. Tratam-se de estudos que visam avaliar a segurança e tolerabilidade deste novo fármaco (Goldim, 2007) em amostras pequenas (Food and Drug Administration, 2003).

Os estudos de fase II avançados (fase 2b) são conduzidos em amostras maiores de indivíduos (mais de 100 pacientes) com critérios bem definidos de inclusão, tendo a finalidade de acrescentar dados relativos à eficácia do fármaco em questão (Goldim, 2007). Há um curto período de acompanhamento em que já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos (Marodin, 2008).

Os estudos de fase III são estudos terapêuticos ampliados, realizados em grandes e variados números de pacientes, geralmente randomizados, com o objetivo de determinar a relação risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo e, de maneira geral, o valor terapêutico relativo.

Explora-se, nesta fase, o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como as características especiais do medicamento (Brasil CNS,1997).

Os estudos fase III são subdivididos em fases 3a e 3b. A primeira tem como princípio avaliar a eficácia de fármacos já testados em estudos de fase I e II. Os estudos fase 3b são realizados ao longo do período de trâmite da solicitação de registro de um novo medicamento, aumentando seu período de observação (Goldim, 2007).

Os estudos de fase III só poderiam ocorrer quando os estudos de fase I e II demonstrassem, de forma clara, os riscos associados ao novo fármaco, à sua segurança e ao seu efeito terapêutico potencial (Brasil CNS,1997) . Esses estudos envolvem grandes amostras, podendo passar de 3000 indivíduos (Food and Drug Administration, 2003) . Seguem protocolo único, independente do local de produção e dos grupos de pesquisadores envolvidos e, em muitos casos, são multicêntricos (National Institutes of Health, 2014). São realizados em grandes e variados grupos de pacientes com o objetivo de determinar a relação risco/benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo e, de maneira global, o valor terapêutico relativo, examinando-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento (Brasil CNS,1997).

O relatório resultante da análise detalhada dos dados levantados em todos os estudos descritos anteriormente é o documento que serve de base ao registro no órgão sanitário competente e a autorização para a comercialização de um medicamento novo em um determinado país. Quando essa autorização é concedida, significa que a autoridade competente garante que, mediante o conhecimento disponível na época do lançamento do mesmo, o novo medicamento

apresenta um risco/benefício favorável, naquelas indicações e doses estabelecidas (Castro e Bevilaqua, 2002).

3.8.1.3. O PROCESSO "FAST TRACK"

Como uma resposta às pressões de grupos organizados de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), no sentido de permitir um prazo menor entre a pesquisa e a liberação de um novo fármaco para uso assistencial, a partir de 1997, o FDA passou a permitir que a liberação de medicamentos fosse realizada, em alguns casos, em curtíssimo espaço de tempo com estudos de diferentes fases se sobrepondo, e não mais sendo feitos de forma escalonada (Thompson, 2000).

As chamadas aprovações de "*fast track*" romperam com a lógica do sistema de avaliação de novos fármacos, pois alguns estudos fase III são propostos sem que os resultados dos estudos fases I e II tenham sido adequadamente discutidos por parte da comunidade científica (Goldim, 2007).

3.8.2. A FASE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Os estudos fase IV, que podem ser ECRs ou estudos com delineamento observacional (ANVISA, 2015) visam o monitoramento ou vigilância pós-comercialização do medicamento, tendo como objetivo estabelecer o valor terapêutico em larga escala e o surgimento de novas reações adversas que, por serem pouco frequentes, não foram detectadas em ensaios clínicos. Além disso, podem fornecer dados mais consistentes sobre o risco absoluto das RAMs mais frequentes, suas

estratégias de tratamento, identificação e manejo de interações medicamentosas (Lee, 2009).

Além dos estudos de fase IV, a notificação voluntária na forma de relatos de caso publicados em revistas científicas e notificação aos centros de monitoramento em farmacovigilância são outras estratégias de farmacovigilância na fase pós-comercialização e constituem-se em importante fonte de geração de sinal. Entretanto, a confirmação das suspeitas de RAM dependerá da condução de estudos confirmatórios (Tubert *et al.*, 1992; Vandenbroucke, 2001; Stricker e Psaty, 2004).

3.9. A QUALIDADE DA INFORMAÇÃO SOBRE RISCOS EM ECRS

Diversas avaliações da qualidade da informação sobre riscos em ECRs têm sido publicadas (Bibawy *et al.*, 2009; Chowers *et al.*, 2009; Pitrou *et al.*, 2009; Breau *et al.*, 2010; De Vries e Van Roon, 2010; Haidich *et al.*, 2011; Sivendran *et al.*, 2014).

Estudo incluindo 192 ECRs de 7 áreas médicas, incluindo terapia para o HIV, publicados até 1999 avaliou componentes quantitativos e qualitativos na apresentação da informação sobre segurança. Como resultados, a gravidade de eventos adversos clínicos e anormalidades laboratoriais foram adequadamente definidas em 75 (39%) e 56 (29%) ECRs, respectivamente. Somente 88 (46%) estudos especificaram as frequências de descontinuações estratificadas por evento adverso. A média de espaço alocado para segurança foi 0,3 páginas, espaço similar ao alocado para contribuições e afiliações ($p=0,16$). O espaço dedicado à segurança nos resultados foi 9,3% maior em estudos envolvendo comparações de dose em relação aos que não envolveram ($p<0,001$) e 3,8% menor em estudos relatando resultados estatisticamente significativos para desfechos de eficácia ($p=0,47$) (Ioannidis e Lau, 2001).

Tendo em vista as deficiências apresentadas pelos ECRs no estudo citado anteriormente, em 2002 foram publicadas 5 recomendações para melhorar a apresentação da informação sobre segurança em ensaios clínicos (Ioannidis e Lau, 2002). São elas:

- 1) Especificar o número de pacientes retirados do estudo devido a efeitos adversos, por braço de estudo e tipo de efeito adverso;
- 2) Usar escalas conhecidas e padronizadas para classificar eventos adversos. Se a escala não for conhecida, apresentar as definições para os graus de severidade;
- 3) Especificar o planejamento da coleta da informação sobre segurança, testes específicos realizados, questionários usados e se o modo de coleta da informação sobre segurança foi passivo ou ativo;
- 4) Apresentar números específicos de efeitos adversos, por braço de estudo e tipo de efeito adverso. Relatar números exatos, especialmente para eventos adversos clínicos e anormalidades laboratoriais graves;
- 5) Apresentar dados de eventos adversos em tabelas com descrição detalhada de eventos inesperados e não relatados anteriormente.

O *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), uma série de recomendações publicadas em 1996 e revisada cinco anos depois (Ioannidis *et al.*, 2004), é uma tentativa de padronizar e melhorar a informação sobre segurança em ECRs. A edição revisada de 2001 incluiu um item sobre eventos adversos (“incluir todos os eventos adversos ou efeitos colaterais em cada grupo intervenção”). Entretanto, segundo o próprio grupo CONSORT, este item não fez jus à importância da informação relacionada a riscos e em 2004 foi publicada uma edição do CONSORT contemplando este tipo de informação. Os dez itens recomendados pelo CONSORT são apresentados a seguir, de forma simplificada:

- 1) Se o estudo coletou dados sobre riscos e benefícios, o título ou resumo deverão esclarecer;
- 2) Se o estudo coletou dados sobre riscos e benefícios, a introdução deverá esclarecer;
- 3) Listar eventos adversos monitorados, com definições para cada um (quando necessário, categorizar eventos esperados versus não esperados, referências para definições validadas e padronizadas e descrições de novas definições);
- 4) Esclarecer como a informação relacionada a riscos foi coletada (modo de coleta, métodos de atribuição, monitoramento relacionado a riscos e regras de interrupção, se pertinente);
- 5) Descrever planos para apresentação e análise de informação sobre riscos (incluindo codificação, manejo de eventos recorrentes, manejo de medidas contínuas e análise estatística);
- 6) Descrever para cada braço as descontinuações de participantes devido a riscos e suas experiências com o tratamento alocado;
- 7) Prover os denominadores para análise de riscos;
- 8) Apresentar risco absoluto por braço e por tipo de evento adverso, gravidade, e apresentar medidas apropriadas para eventos recorrentes, variáveis contínuas e escalas de variáveis, quando pertinente;
- 9) Descrever alguma análise de subgrupo e análise exploratória para riscos;
- 10) Prover uma discussão balanceada sobre riscos e benefícios, com ênfase nas limitações do estudo, capacidade de generalização, e outras fontes de informação sobre riscos.

Avaliações da incorporação das recomendações do CONSORT em ECRs de diferentes áreas médicas demonstraram insuficiência no relato das informações sobre riscos (Pitrou *et al.*, 2009; De Vries e Van Roon, 2010; Haidich *et al.*, 2011; Sivendran *et al.*, 2014; Lee, Amin J Fau - Carr e Carr, 2015). No que diz respeito à TARV, foram localizados dois estudos (Chowers *et al.*, 2009; Lee, Amin J Fau - Carr e Carr, 2015).

Revisão sistemática envolvendo ECRs publicados até 2008 avaliando estudos com seguimento de pelo menos 48 semanas envolvendo TARV em pacientes em terapia inicial incluiu 49 estudos, totalizando 19882 pacientes. Entre os resultados, somente um dos estudos relatou o método de coleta para eventos adversos. O estudo ressaltou a seletividade na apresentação dos resultados em ECRs, no que diz respeito ao relato de eventos adversos acima de determinado limiar, em 33 (67%) ECRs incluídos; aos graus de severidade apresentados e relato de apenas eventos adversos considerados relacionados aos medicamentos em estudo, em 26 (76%) dos ECRs (Chowers *et al.*, 2009).

Em outra revisão sistemática envolvendo TARV, o objetivo foi avaliar o relato de NAEs, mortes, eventos relacionados à AIDS e eventos adversos graves em ECRs envolvendo terapia inicial. Cento e três estudos publicados até 2012 foram incluídos. Mortes, eventos relacionados à AIDS, NAEs graves e eventos adversos graves foram relatados por 85 (83%), 55 (53%), 26 (25%) e 43 (42%) estudos. Os autores concluíram que os dados apresentados nos ECRs avaliados são insuficientes para determinar se ART/esquemas específicos estão associados com eventos graves (Lee, Amin J Fau - Carr e Carr, 2015).

4. JUSTIFICATIVA

Superado o período em que, dada a elevada mortalidade e morbidade associada ao HIV, o principal objetivo da pesquisa científica nesta área era preservar a vida dos pacientes, as novas alternativas terapêuticas deverão oferecer, além de supressão virológica máxima, segurança na sua utilização, a curto e longo prazos.

Em que pese o curto período de acompanhamento dos pacientes em ECRs fases IIb e III, estes mostram-se como valiosas oportunidades de coleta de informação sobre segurança devido ao seguimento intensivo de grupos bem caracterizados inerente ao delineamento. A adequada avaliação de informação sobre segurança nestes estudos pressupõe diversos critérios tais como definição de amostras com poder para avaliar diferenças estatisticamente significativas de eventos adversos entre os grupos comparação e controle, definição *a priori* de acompanhamento e análise de eventos graves não relacionadas à AIDS e anormalidades laboratoriais que constituem-se em *proxy* destes bem como a ausência de utilização de limiares arbitrários para a apresentação da informação sobre riscos.

A literatura é escassa em estudos que avaliem a qualidade da informação sobre segurança em ECRs envolvendo TARV. Foram localizadas duas revisões sistemáticas contemplando apenas estudos envolvendo terapia inicial (Chowers *et al*, 2009; Lee, Amin J Fau - Carr e Carr, 2015). A avaliação sistemática da informação sobre segurança em estudos envolvendo TARV utilizada em pacientes multiexperimentados utilizando esquemas otimizados de base é ainda lacuna na literatura e, dada a relevância da informação sobre riscos, justifica a realização desta revisão sistemática.

5. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Realizar revisão sistemática e caracterizar os achados de segurança da terapia antirretroviral para a infecção pelo vírus HIV-1 nos ensaios clínicos randomizados que utilizaram terapia otimizada de base em pacientes multirresistentes utilizando esquema otimizado de base

Objetivos Específicos

- 1) Sumarizar a informação sobre eventos adversos associados ao uso de medicamentos antirretrovirais nos estudos resultantes da revisão sistemática;
- 2) Caracterizar as metodologias utilizadas nas estratégias de monitoramento de eventos adversos associados ao uso de medicamentos antirretrovirais;
- 3) Caracterizar a qualidade da informação sobre segurança destes estudos com base nas recomendações do documento “Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement” e outras recomendações;
- 4) Avaliar a informação sobre desfechos laboratoriais que são *proxy* de eventos conhecidamente relevantes no contexto da terapia antirretroviral.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGHABBAN, A. **Diccionario de farmacovigilancia**. Barcelona: Pharma Editores, 2007. 580p.

ALTER, M. J. et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. **New Engl J Med**, v. 327, n. 27, p. 1899-905, Dec 1992.

ANIS, A. H. et al. Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.51, n.5, p. 631-9, Aug 2009.

AVERTING HIV AND AIDS. Antiretroviral Drug Table. 2015. Disponível em: < <http://www.avert.org/antiretroviral-drugs.htm> >. Acesso em: 20 julho.

BELLOSO, W. H. et al. Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. **HIV Med**, v.11, n.9, p. 554-64,

BHASKARAN, K. et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. **JAMA**, v. 300, p. 51-9, Jul 2008. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594040> >.

BIBAWY, H. et al. Reporting of harms and adverse events in otolaryngology journals. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 140, n. 2, p. 241-244, Feb 2009.

BRASIL, ANVISA. Considerações e definições para pesquisa clínica. 2015. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> >. Acesso em: 20 de maio de 2015.

BRASIL, CNS. **Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos**. Resolução CNS 251/97: Diário Oficial da União: 21117 p. 1997.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília, 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/tags/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>. Acesso em 07 de maio de 2015.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2014**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília, 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2014/boletim-epidemiologico-2014>. Acesso em 07 de maio de 2015.

BREAU, R. H. et al. Reporting of harm in randomized controlled trials published in the urological literature. **J Urol**, v. 183, n.5, p. 1693-97, May 2010.

CAMERON, D. W. et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. **Lancet**, v. 351, n. 9102, p. 543-9, Feb 1998.

CASTRO, L.; BEVILAQUA, L. Aspectos Históricos Conceituais e Econômicos da Farmacovigilância. **Revista Espaço para Saúde**, 2002. Disponível em: <http://www.uel.br/ccs/espacoparasaude/v4n1/doc/farmacovigilancia.htm>. Acesso em 10 de maio de 2015.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (U.S.). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR Recomm Rep.**, v. 41, v. RR-17, p. 1-19, Dec 1992.

CHAN-TACK, K. M. et al. HIV clinical trial design for antiretroviral development: moving forward. **AIDS**, v. 22, p. 2419-27, Nov 2008. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005265> >.

CHOWERS, M. Y. et al. Reporting of adverse events in randomized controlled trials of highly active antiretroviral therapy: systematic review. **J Antimicrob Chemother**, v. 64, p. 239-50, Aug 2009. ISSN 1460-2091. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477890> >.

CINGOLANI, A. et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). **AIDS**, v. 16, p. 369-79, Feb 2002. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834948> >.

CLOTET, B. 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 randomised trials. **Lancet**, v. 369, p. 1169-78, Apr 2007. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416261> >.

COLLIER, A. C. et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. **N Engl J Med**, v. 334, n. 16, p. 1011-7, Apr 1996.

COOPER, R. D. et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 51, n.5, p. 496-505, Sep 2010.

DE VRIES, T. W.; VAN ROON, E. N. Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomised controlled trials. **Arch Dis Child**, v. 95, n.12, p. 1023-6, Dec 2010.

DEN BRINKER, M. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **AIDS**, v. 14, n.18, p. 2895-902, Dec 2000.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (U.S.). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents., 2015. Disponível em: < <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> >. Acesso em 01 de agosto de 2015.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255-9, Oct 2000.

EL-SADR WM FAU - LUNDGREN, J. D. et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **N Engl J Med**, v. 355, n.22, p. 2283-96, Nov 2006.

FERRY, T. et al. Uncontrolled viral replication as a risk factor for non-AIDS severe clinical events in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS CO8) cohort study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.51, n. 4, p. 407-415, Aug 2009.

FISCHL, M. A. et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. **Ann Intern Med**, v. 122, n. 1, p. 24-32, Jan 1995.

FLEXNER, C. Agentes anti-retrovirais e tratamento da infecção pelo HIV. In: BRASIL, M.-H. I. D. (Ed.). **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. Rio de Janeiro, 2006. p.1145-1184.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Phases of an Investigation, 21 C.F.R. Sec 312.21., 2003. Disponível em: < <http://www.accessdata.fda.gov/> >. Acesso em: 10 de maio de 2015.

_____. Maraviroc. 2007. Disponível em: < <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing/2007-4283b1-01-Pfizer.pdf> >. Acesso em: 21 de novembro de 2013.

FRANCESCHI, A. et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. **Pharmacol Res**, v. 49, n. 1, p. 85-91, Jan 2004.

FRIIS-MOLLER N FAU - REISS, P. et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 356, n. 17, p. 1723-35, Apr 2007.

FRIIS-MOLLER N FAU - SABIN, C. A. et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 349, n. 21, p. 1993-2003, Nov 2003.

GALLANT, J. E. Approach to the treatment-experienced patient. **Infect Dis Clin North Am**, v. 21,n.1, p. 85-102, viii-ix, Mar 2007. ISSN 0891-5520. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502231> >.

GARCÍA-A-SAMANIEGO, J. et al. Factors associated with early virological response to peginterferon- α -2a/ribavirin in chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v. 19, p. 1943-1952, 2013. ISSN 10079327 (ISSN). Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0.084875620491&partnerID=40&md5=0f4682a7301305c2bbed473c04aed8cd>>.

GILL, J. et al. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. **Clin Infect Dis**, v. 50, n. 10, p. 1387-96, May 2010.

GILL, V. S. et al. Improved virological outcomes in British Columbia concomitant with decreasing incidence of HIV type 1 drug resistance detection. **Clin Infect Dis**, v. 50, n. 1, p. 98-105, Jan 2010.

GOLDIM, J. R. A Avaliação Ética da Investigação Científica de Novas Drogas: a Importância da Caracterização Adequada das Fases de Pesquisa. **Rev HCPA**, Seção de Bioética, v. 27, n.1, 2007.

GULICK, R. M. et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v. 337, n. 11, p. 734-9, Sep 1997.

Haidich, A. B. et al. The quality of safety reporting in trials is still suboptimal: survey of major general medical journals. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n. 2, p. 124-35, Feb. 2011.

HAMMER, S. M. et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. **N Engl J Med**, v. 335, n. 15, p. 1081-90, Oct 1996.

_____. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. **N Engl J Med**, v. 337, n.11, p. 725-33, Sep 1997.

HANLON, J. et al. Geriatrics. In: LANGE, A. (Ed.). **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 4. New Jersey: Mc Graw Hill, 1999. p.52-61.

HEINECK, I.; CAMARGO, A.; FERREIRA, M. Reações adversas a medicamentos. In: KOOGAN, G. (Ed.). **Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

HOGG R, L. V *et al.* Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293 - 299, Jul 2008.

HSU, D. C.; SERETI I FAU - ANANWORANICH, J.; ANANWORANICH, J. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. **AIDS Res Ther**, v.10, n. 1, Dec 2013.

HULLEY, S. et al. **Delineando a Pesquisa Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

HUTCHINSON TA FAU - LEVENTHAL, J. M. et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II. Demonstration of reproducibility and validity. **JAMA**, v. 242, n. 7, p. 633-8, Aug 1979.

IOANNIDIS, J. P. et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. **Ann Intern Med**, v. 141, p. 781-8, Nov 2004. ISSN 1539-3704. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545678> >.

IOANNIDIS, J. P.; LAU, J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. **JAMA**, v. 285, p. 437-43, 2001 Jan 24-31 2001. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242428> >.

_____. Improving safety reporting from randomised trials. **Drug Saf**, v. 25, p. 77-84, 2002. ISSN 0114-5916. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888350> >.

JONES, J. K. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. **Fam Community Health**, v. 5, n. 2, p. 58-67, Aug 1982.

KALAYJIAN, R. C. et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. **AIDS**, v.26,n.15, p.1907-15, Sep 2012.

_____. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. **AIDS**, v. 26, n. 15, p. 1907-15, Sep 2012.

KARCH FE FAU - LASAGNA, L.; LASAGNA, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 21, n. 3, p. 247-54, Mar 1977.

KINAI, E.; HANABUSA, H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. **AIDS Res and Hum Retroviruses**, v. 25, n. 4, p. 387-94.

KRENTZ, H. B.; KLIEWER, G.; GILL, M. J. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. **HIV Med**, v. 6, n. 2, p. 99-106, 2005. ISSN 1468-1293. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2005.00271.x> >.

LANE, D. et al. The causality assessment of adverse drug reactions using a Bayesian approach. **Pharmaceut Med**, v. 2, p. 265-83, 1987.

LAU, B.; GANGE SJ FAU - MOORE, R. D.; MOORE, R. D. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.44, n. 4, p.179-87, Feb 2007.

LAURENCE, D. C., J. **A dictionary of pharmacology and allied topics**. 2. Amsterdam: Elsevier, 1998.

LEDERGERBER, B. et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. **Lancet**, v. 353, p. 863-8, Mar 1999. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10093977>>.

LEE, A. **Reações Adversas a Medicamentos**. Porto Alegre: Artmed 2009.

LEE, B. L.; SAFRIN, S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. **Clin Infect Dis**, v. 14, n.3, p. 773-9, Mar 1992.

LEE, F. J.; AMIN J FAU - CARR, A.; CARR, A. Limited reporting of major harms in studies of initial combination antiretroviral therapy: a systematic review. **AIDS**, v. 29, n. 8, p. 921-9, May 2015.

LEE, L. M. et al. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. **JAMA**, v. 285, n.10, p. 1308-15, Mar 2001.

LEWDEN, C. et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. **Int J of Epidemiol**, v. 41, n. 2, p. 433-45, Apr 2012.

LOHSE, N. et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. **Ann Intern Med**, v. 146, n. 2, p. 87-95, Jan 2007.

LUCERO, C. et al. Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm³. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.29, n.8, p. 161-7, Aug 2013.

LUNDGREN, J. et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 22, n. 14, p. F17-24, Sep 2008.

MARODIN, G. **Riscos de eventos gastrintestinais nos projetos de pesquisa de fármacos envolvendo seres humanos**. 2008. (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

MARTINEZ, E. et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 15, n.10, p. 1261-8, Jul 2001.

MASIA, M. et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 27, n.2, 181-9, Jan 2013.

MELLORS, J. W. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 12, p. 946-54, Jun 1997.

MERCOSUL. Grupo Mercado Comum. Comissão Produtos para a Saúde. Resolução nº 129/96. Regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica. Disponível em: <http://www.mercosursalud.org/scripts/resolucao.asp?co_legislacao=55>. Acesso em 20 de março de 2015.

MOCELLIN, L. P. D. S. **Tratamento antirretroviral de pacientes multiexperimentados: revisão de uma década de terapia otimizada**. 2012. (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 126p.

MOCROFT, A. et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. **AIDS**, v. 24, p. 1667-78, Jul 2010.

_____. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. **J Infect Dis**, v. 190, p. 1947-56, Dec 2004. ISSN 0022-1899. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529259>>.

_____. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.55, n.2, p. 262-70, Out 2010.

_____. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? **AIDS**, v. 19, n.18, p. 2117-25, Dec 2005.

_____. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. **Lancet**, v. 352, n. 9142, p. 1725-30, Nov 1998.

MOORE, R. D.; BARTLETT, J. G. Dramatic decline in the HIV-1 RNA level over calendar time in a large urban HIV practice. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 6, p. 600-4, Sep 2011.

NAKAGAWA, F. et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. **AIDS**, v. 26, n.3, p. 335-43, Jan 2012.

NARANJO CA FAU - BUSTO, U. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 30, n. 2, p. 239-45, Aug 1981.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (U.S.). Glossary of Common Site Terms. 2014. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies>>. Acesso em: 20 de maio de 2015.

NEBEKER, J. R.; BARACH P FAU - SAMORE, M. H.; SAMORE, M. H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. **Ann Intern Med**, v. 140, n. 10, p. 795-801, May 2004.

NELSON, M. et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 40, p. 404-12, Dec 2005. ISSN 1525-4135. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280694>>.

NEUHAUS, J. et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. **AIDS**, v. 24, n. 5, p. 697-706, Mar 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. **World Health Organ Tech Rep, Ser**, v. 498, n. 0512-3054, p. 1-25, 1972.

_____. Frequency of adverse drug reactions. Sweden, 2010. Disponível em: < <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684> >. Acesso em: 20 novembro de 2014.

PALELLA, F. J., JR. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N Engl J Med**, v. 338, n. 13, p. 853-60, Mar 1998.

PHILLIPS, A. N. et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. **Antivir Ther**, v. 13, n. 2, p. 177-87, 2008.

PITROU, I. et al. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. **Arch of Intern Med**, v. 169, n. 19, p. 1756-61, Oct 2009.

RAWLINS, M.; THOMPSON, J. **Mechanisms of adverse drug reactions**. 4th edition. New York: Oxford University Press 1991, p-16-38.

REISLER, R. B. et al. Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 39, n. 2, p. 159-66, Jun 2005.

RICHEY, L. E.; HALPERIN, J. Acute human immunodeficiency virus infection. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 345, p. 136-142, 2013. ISSN 00029629 (ISSN). Disponível em: < <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84873114173&partnerID=40&md5=e25d7f23aca8c1ab859a636013d518d9> >.

SAAG, M. S. et al. Antiretroviral effect and safety of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV-infected adults. Abacavir Phase 2 Clinical Team. **AIDS**, v. 12, n. 16, p. F203-9, Nov 1998.

SHERMAN, H.; LOEB, J. Project to Develop the International Patient Safety Event Taxonomy: Updated Review of the Literature 2003-2005. 2005. Disponível em: < http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/IPSET_Sept05_FINAL.pdf >. Acesso em: 20 de julho de 2015.

SIVENDRAN, S. et al. Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 2, p. 83-9, Jan 2014.

STEIGBIGEL, R. T. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. **N Engl J Med**, v. 359, p. 339-54, Jul 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650512> >.

STRICKER, B. H.; PSATY, B. M. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. **BMJ**, v. 329, n. 7456, p. 44-7, Jul 2004.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. **JAMA**, v. 283, n. 1, p. 74-80, Jan 2000.

_____. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. **Hepatology**, v. 35, n. 1, Jan 2002.

TEMESGEN, Z. *et al.* Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. **The Lancet Infect Dis**, v. 6, n. 8, p. 496-507, Aug 2006.

THOMPSON, M. A. *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. **JAMA**, v. 304, p. 321-33, Jul 2010. ISSN 1538-3598. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639566>>.

THOMPSON, L. Experimental Treatments? Unapproved but Not Always Unavailable. **FDA Consumer Magazine**, 2000.

TUBERT, P. *et al.* Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilistic approach. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n.3, p. 283-6, Mar 1992.

UNAIDS, Joint United Nations Program on HIV/AIDS. **How AIDS changed everything. MDG 6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response.** Geneva 2015. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/MDG6_15years15lessonsfromtheAIDSresponse>. Acesso em 04 de agosto de 2015.

VALCESIA, M. Farmacovigilância y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. In: (Ed.). **Farmacología**: Universidad Nacional Del Nordeste, Facultad de Medicina, v.2013, 2008.

VANDENBROUCKE, J. P. In defense of case reports and case series. **Ann Intern Med**, v. 134, n. 4p. 330-4, Feb 2001.

WADMAN, M. Drive for drugs leads to baby clinical trials. **Nature**, v. 440, n. 7083, p. 406-7. Mar 2006.

WIT, F. W. *et al.* Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. **J Infect Dis**, v. 179, p. 790-8, Apr 1999. ISSN 0022-1899. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068573>>.

WORM, S. W. *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. **J Infect Dis**, v. 201, n. 3, p.318-30, Feb 2010.

YEHIA, B. R. et al. Sustained viral suppression in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. **JAMA**, v. 308, n. 4, p. 339-42, Jul 2012.

ZHANG, S. et al. Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS diseases in patients on suppressive antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 60, n. 3, p. 265-72, Jul 2012.

ZYLBERBERG, H.; POL, S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. **Clin Infect Dis**, v. 23, n. 5, p. 1117-25, Nov 1996.

7. ARTIGO 1

O que sabemos sobre a segurança da terapia antirretroviral em pacientes infectados pelo HIV-1 multiexperimentados? Revisão sistemática de ensaios clínicos avaliando antirretrovirais em estratégias de terapia otimizada de base

What we know about the safety of antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1 multiexperenced? A systematic review of clinical trials evaluating antiretrovirals in optimized background therapy strategies

Cátia Bauer Maggi¹, Lucas Pitrez da Silva Mocellin², Ricardo de Souza Kuchenbecker³

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao periódico AIDS

¹ Doutoranda no Programa de Pós -graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Doutorando no Programa de Pós -graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professor de Medicina, Programa de Pós -graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS/CNPq

RESUMO

Objetivo: Para que a escolha do esquema antirretroviral de resgate seja adequada, além das informações sobre eficácia, as evidências sobre eventos adversos devem ser adequadamente apresentadas. Para tanto, a adoção da extensão do CONSORT sobre riscos deve ser vista como exigência mínima para o relato das informações.

Desenho: Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados envolvendo antirretrovirais utilizados em terapias de resgate, incluindo esquemas otimizados de base em indivíduos adultos.

Métodos: Busca eletrônica e resumos de congresso publicados entre 2003 e 2014. Adoção das recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos e recomendações de Ioannidis e Lau foram avaliadas.

Resultados: Foram incluídos 24 ensaios clínicos randomizados, sendo 16 estudos originais e 8 extensões. Vinte e três (95,8%) estudos foram exclusivamente financiados pela indústria farmacêutica. Apenas dois (8,3%) estudos especificaram o número de descontinuações devido a eventos adversos estratificado por evento adverso. Apenas 15 (62,5%) estudos apresentaram eventos clínicos graves. Ocorrência de limiar para a apresentação de resultados foi observada em 13 (86,7%) estudos que apresentaram eventos graves, 22 (95,6 %) estudos que apresentaram eventos adversos como comuns, e em 8 (42,1%) estudos que apresentaram informações sobre desfechos laboratoriais. Apenas 1 (4,2%) estudo apresentou discussão equilibrada sobre riscos e benefícios.

Conclusões: ECRs envolvendo antirretrovirais utilizados para pacientes multiexperimentados exibem enorme heterogeneidade e seletividade na apresentação da informação sobre segurança, com insuficiente adesão às recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos.

PALAVRAS CHAVE: eventos adversos, segurança, riscos, antirretrovirais, pacientes multiexperimentados, CONSORT.

INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral trouxe avanços notáveis no tratamento da AIDS, com importante redução da morbidade e mortalidade relacionadas à doença. Entretanto, a despeito do surgimento de novos antirretrovirais (ARVs), os eventos adversos (EAs) a eles relacionados ainda constituem-se em importantes preditores de falhas na adesão ao tratamento e consequente falha virológica [1]. Coorte de 2815 pessoas em tratamento com ARVs apurou que 23,9% dos pacientes necessitaram trocar o esquema prescrito devido a eventos adversos[2].

O tratamento de pacientes com infecção multirresistente compreende a utilização de combinações de ARVs por vezes complexas capazes de oferecer preferencialmente dois ou três medicamentos completamente ativos em relação ao HIV [3, 4], escolhidos mediante a realização de testes de detecção de resistência fenotípica ou genotípica ao vírus [3, 5], a chamada terapia otimizada de base (EOB).

A avaliação de risco-benefício de esquemas de resgate deve levar em consideração todos os potenciais EAs, o que pressupõe informação adequadamente provida por ensaios clínicos randomizados (ECRs). Publicada em 2004, a extensão do CONSORT *Statement* sobre riscos [6] contempla 10 recomendações para a adequada apresentação sobre EAs em ECRs. Estudos sugerem que, a despeito das recomendações da extensão do CONSORT em diversas áreas de terapia clínica [7-10], incluindo um estudo avaliando ECRs com ARVs em esquemas iniciais de tratamento [11], demonstraram insuficiência na adesão às recomendações.

O objetivo do presente estudo é avaliar, através de revisão sistemática da literatura científica, a qualidade da informação sobre segurança da TARV em ECRs envolvendo pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados avaliando novos ARV utilizados em EOB.

METODOLOGIA

Realizou-se busca sistemática de ECR avaliando a TARV destinada a pacientes com infecção pelo HIV-1 multiexperimentados utilizando estratégia EOB publicados nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed (1966 a agosto de 2014); EMBASE (até agosto de 2014); LILACS (até agosto de 2014); ISI Web of Science (até agosto de 2014); Registro de Ensaio Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (até agosto de 2014); SCOPUS (até agosto de 2014). Também foram revisadas as bases de dados dos seguintes congressos científicos internacionais: *International AIDS Conference* (2001 a agosto de 2014); *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* (1997 a agosto de 2014); *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* (2003 a agosto de 2014); e *International Congress on Drug Therapy in HIV Infection* (2004 a agosto de 2014). Não foram feitas restrições em relação à língua da publicação dos estudos.

Critérios de inclusão: ECR fases II, III ou IV avaliando TARV que utilizaram EOB em pacientes com infecção pelo HIV-1 apresentando resistência viral documentada através de testagem fenotípica/genotípica a pelo menos um medicamento de cada uma das três classes de antirretrovirais: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos (ITRNN) e inibidores da protease (IP).

Crêterios de exclusão: Foram excluídos os seguintes estudos: a) ensaios clínicos não randomizados ou sem grupo de compara o; b) que não utilizaram a estratégia EOB, c) que utilizaram uma estratégia de interrup o ou simplifica o do regime terapêutico durante o período do seguimento; d) que não apresentaram informa es relacionadas a desfechos de segurança; e) que incluíram pacientes sem experiência prévia de TARV; g) que avaliaram interven es em gestantes, nutrizes e indivíduos abaixo de 16 anos de idade; h) com menos de 100 participantes.

Os resumos foram avaliados de maneira independente por dois investigadores, que tiveram acesso aos nomes dos autores, institui es e as revistas onde os artigos foram publicados. Artigos cujos resumos não continham informa es suficientes para avalia o dos cr terios de inclusão foram avaliados na íntegra.

A revisão sistemática definiu a data de publica o dos primeiros estudos avaliando EOB [12] como referência para a data de início da estratégia de busca dos ECR. Essa decisão foi tomada após comunica o pessoal com autores do estudo TORO 1, que corroboraram a informa o de tratar-se do primeiro estudo publicado avaliando ARVs em EOB. Para confirmar essa informa o, foi realizada a leitura dos resumos de 2000 a 2003 captados pela estratégia de busca da base de dados eletrônica MEDLINE. Todos os estudos anteriores a janeiro de 2003 foram excluídos, visto que não contemplam nenhum ECR utilizando a abordagem EOB.

Avalia o da qualidade da informa o sobre segurança

A avalia o da qualidade da informa o sobre segurança foi realizada através das recomenda es do documento “Better Reporting of Harms in Randomized Trials: an Extension of the CONSORT Statement”[6], proposi es de artigos conceituais

relacionados à leitura crítica de ECR [13] e questões metodológicas de ECR avaliando TARV [4, 14-24].

Além disso, procedeu-se avaliação da versão do protocolo publicada no *Clinical Trials* [25] para todos os estudos envolvidos, afim de verificar informações sobre o delineamento original do estudo, análises previstas para segurança e desfechos de segurança incluídos *a priori*. incluindo eventos não relacionados à AIDS [26].

Quando o estudo referiu que os resultados de eventos adversos estavam contidos em suplemento, este também foi acessado.

RESULTADOS

Foram selecionados 24 estudos para a presente avaliação (Figura 1), sendo 16 estudos originais (compreendendo tempos de seguimento de 16, 24 e 48 semanas) e 8 estudos relatando achados das extensões do tempo de seguimento dos estudos originais (compreendendo períodos de avaliação de 48, 96 e 240 semanas) (Quadro 1). Com exceção do estudo VICTOR-E1 [27], todos os estudos foram exclusivamente financiados pela indústria farmacêutica. O fator de impacto dos periódicos no ano em que os estudos foram publicados variou de 2,4 à 50.0.

Os estudos TITAN [28] e SAILING [29] caracterizaram-se como ECR de não-inferioridade. Os demais 22 estudos caracterizaram-se como estudos de superioridade. Foram identificadas alterações no desenho para quatro estudos, que deixaram de ser randomizados ao longo do tempo de seguimento: duas extensões dos estudos TORO 1 e 2 [30, 31], extensão do estudo BENCHMARK 1 e 2 [32] e a extensão dos estudos POWER 1 e 2 [33].

Com exceção da extensão dos estudos TORO 1 e 2 [30], que apresentou análise de segurança por intenção de tratar modificada (ITTm) e por protocolo (PP) e da extensão dos estudos TORO 1 e 2 [31], que relatou análise PP, todos os outros estudos apresentaram apenas análise de segurança por ITTm, sendo que a definição mais citada foi "pacientes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo", apresentada por 8 (33,3%) dos estudos.

Oito (33,3%) dos estudos relataram alguma análise estatística para riscos. Nenhum dos estudos relatou poder estatístico para a avaliação de EAs.

O quadro 2 apresenta as recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos e os elementos incluídos na presente análise. A tabela 1 sumariza as informações sobre eventos adversos apresentadas nos ECRs segundo as recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos [6].

Com exceção de um estudo [34], todas as introduções dos ECRs citaram termos relacionados aos riscos tais como "safety", "adverse events", "toxicity" e "tolerability". Entretanto, apenas 9 (37,5%) ECRs [12, 30, 31, 35-40] citaram evidências prévias sobre riscos envolvendo o medicamento em estudo na introdução.

Apenas 6 (25%) estudos [12, 30, 31, 41-43] estabeleceram se a vigilância de eventos adversos cessou com a interrupção do estudo ou continuou por algum período após o final da intervenção e apenas 4 (16,6%) [29, 35, 37, 39] especificaram alguma regra para interrupção precoce devido à toxicidade. Apenas 1 (4,2%) estudo [30] especificou se eventos recorrentes em um mesmo paciente eram contabilizados como evento único ou eventos separados. Dois (8,3%) estudos [42, 44] especificaram o número de descontinuações devido a eventos adversos estratificado por evento adverso.

Quanto à adoção de limiares para a apresentação de resultados da frequência de EAs, dos 15 estudos que relataram eventos clínicos graves, 13 (86,7%)[28, 30, 33, 35-

39, 41, 43-46] apresentaram estas informações com algum tipo de limiar [28, 30, 33, 35-39, 41, 43-46]. Entre os estudos originais, 2 estudos apresentaram limiar de 5% [43, 46], 4 estudos apresentaram limiar de 2% [28, 41] e 2 estudos apresentaram limiar de 1% [35, 37] e em 1 não foi possível identificar o limiar utilizado (utilização da frase "the most common adverse events." [44] . Entre as extensões, 2 estudos apresentaram limiar de 2% [38, 39] e 1 estudo apresentou limiar de 1% [33].

Entre os 23 estudos que apresentaram eventos adversos classificados como comuns, 22 apresentaram esta informação a partir de determinada frequência de ocorrência [12, 27-36, 38-42, 44-49]. Entre os estudos originais que apresentaram este tipo de limiar (n=14), 5 apresentaram limiar de 10% [27, 28, 35, 45, 49] e 8 estudos apresentaram limiar de 5% e em 1 estudo não foi possível identificar o limiar utilizado [37] . Entre as extensões, 4 apresentaram limiar de 10% [31, 33, 38, 39] e 2 estudos apresentaram limiar de 2% [32, 34] e em 1 estudo não foi possível identificar o limiar utilizado [48]. Um dos estudos dividiu eventos comuns entre aqueles com frequência igual ou maior que 10 pacientes/100 pacientes-ano e aqueles com a incidência entre 5 e 10 pacientes/ano [30]. Quanto aos 19 estudos que apresentaram informações sobre desfechos laboratoriais [27-29, 32-39, 41-49], 5 estudos originais apresentaram esta informação a partir da frequência de ocorrência de 2% [28, 35, 37, 41, 45] e em 1 não foi possível identificar o limiar utilizado [49]. Foi observado limiar para a apresentação de desfechos laboratoriais para 1 estudo caracterizado como extensão [33].

Dos 21 estudos que apresentaram eventos adversos de acordo com o grau de severidade, 17 (80,9%) combinaram diferentes graus de severidade em um só, ou seja, apresentaram, por exemplo, eventos graus 2 (moderados) juntamente com eventos graus 3 (graves) e 4 graves (letais). [28, 29, 31, 33-39, 41, 43-49].

Avaliação dos revisores apurou que apenas 1 (4,2%) estudo apresentou discussão equilibrada sobre riscos e benefícios, com ênfase na capacidade de generalização, limitações e outras fontes de informação sobre riscos[29].

A Tabela 2 apresenta as informações sobre eventos adversos apresentadas em ECRs segundo as recomendações de Ioannidis e Lau [13]. Observa-se que nenhum estudo especificou de forma detalhada o modo da coleta da informação sobre segurança, relatando o planejamento para coleta da informação, testes específicos aplicados, questionários usados e se a vigilância epidemiológica utilizada para identificar EAs foi passiva ou ativa. Nenhum estudo apresentou a informação sobre segurança em tabelas por braço de intervenção de estudo e grau de severidade, incluindo descrição detalhada de eventos incomuns e inesperados.

Além disso, através da revisão dos protocolos publicados no *Clinical Trials* [25] identificou-se que nenhum estudo incluiu eventos não relacionados À AIDS como um desfecho *a priori*.

DISCUSSÃO

Há alguns anos, tendo em vista a grande morbidade associada ao HIV-1, o grau de toxicidade aceitável para os antirretrovirais era superior ao de outros medicamentos [50]. Entretanto, os avanços na TARV possibilitaram redução nas taxas de mortalidade relacionadas à infecção resultando em expectativa de sobrevida que se assemelham às taxas da população em geral [51, 52]. Deste modo, atualmente, além de supressão virológica máxima, recuperação e estabilização imunológica, os estudos que envolvem esquemas de antirretrovirais utilizados em pacientes multiexperimentados devem ser capazes de demonstrar segurança na sua utilização, a curto e longo prazos.

Nosso estudo avaliou a qualidade da informação sobre eventos adversos em ECRs envolvendo TARV em pacientes multiexperimentados utilizando EOB através, principalmente, das recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos [6] e das recomendações de Ioannidis e Lau [13]. Verificamos que nenhum estudo avaliado atendeu a todas as recomendações propostas. Além disso, há grande heterogeneidade na apresentação das informações sobre eventos adversos. Este achado é consistente com estudo que avaliou a qualidade da informação sobre eventos adversos em ECRs que envolveram esquemas utilizados em pacientes em tratamento inicial com seguimento não superior a 48 semanas publicados até 2008 que identificou grande variabilidade e falta de padronização na apresentação dos resultados [11].

Na amostra estudada, muitos estudos (37,5%) sequer apresentaram eventos adversos clínicos classificando-os como graves [28, 30, 33, 35-39, 41, 43-46]. Dentre os que apresentaram este tipo de informação, a maioria (86,7%) a relatou com algum tipo de limiar, em desacordo com o sugerido por Carr (2002) de que comumente os ECRs envolvendo TARV relatam EAs graus 3 e 4 [50].

A adoção de limiares arbitrários para a apresentação de resultados de EAs também foi identificada para a quase totalidade dos estudos que relataram eventos comuns (95,65%) e parte considerável dos estudos que apresentaram informações sobre desfechos laboratoriais (42,1%). Uma vez que os desfechos laboratoriais a serem apresentados devem ser definidos *a priori* e coletados sistematicamente ao longo do estudo, podem constituir-se em informação útil sobre segurança, tendo em vista que são *proxy* de desfechos clínicos futuros. Entretanto, uma análise mais detalhada destes desfechos foge ao escopo de nosso estudo.

Chowers *et al* [11] também salientam a ocorrência de seletividade na apresentação dos resultados de eventos adversos acima de determinado limiar (67% dos

ECRs incluídos), aos graus de severidade apresentados e relato de apenas de eventos adversos considerados relacionados aos medicamentos em estudo (76% dos ECRs). Sabidamente, eventos adversos raros, com latência longa, relacionados a grupos específicos, são frequentemente identificados somente após a comercialização do medicamento, uma vez que o tempo envolvido em ECRs é curto, o número de pacientes acompanhados é reduzido e populações específicas são pouco representadas. Entretanto, a valiosa informação gerada através do seguimento intensivo de grupos bem caracterizados pelos ECRs em TARV tem sido subapresentada devido à adoção de diversos critérios arbitrários. Uma das possíveis explicações para este fato seria o exíguo espaço disponível para as publicações.

Apenas uma das extensões dos estudos TORO 1 e 2 [30] especificou se eventos recorrentes em um mesmo paciente eram contados como evento único ou eventos separados, dificultando a definição do numerador das taxas de eventos adversos. Além disso, a estratégia adotada pode influenciar enormemente as frequências de eventos adversos apresentadas, especialmente em estudos com períodos de acompanhamento mais longos.

Ainda sobre a heterogeneidade na apresentação dos resultados, Lee *et al* [53] avaliaram a apresentação de resultados de mortes, eventos relacionados à AIDS, eventos não relacionados à AIDS e eventos adversos graves em estudos publicados entre 1996 e 2012 envolvendo terapia inicial. Os autores encontraram mortes relatadas por 83% dos estudos, eventos relacionados à AIDS relatados por 53% dos estudos, pelo menos uma categoria de eventos não relacionados à AIDS relatada por 25% dos estudos e eventos adversos graves foram relatados por 42% dos estudos [53].

Com provável causa multifatorial [54], sendo a toxicidade relacionada à TARV um dos fatores [55, 56], a importância de se incluir eventos não relacionados à AIDS

como desfechos de ensaios clínicos randomizados que envolvam HIV tais como eventos cardiovasculares, desfechos hepáticos e renais foram demonstrados pelo *SMART study* [57] e a padronização de critérios para diagnóstico de 12 eventos não relacionados à AIDS (infarto agudo do miocárdio, falência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana requerendo tratamento medicamentoso, revascularização coronária, doença hepática descompensada, trombose venosa profunda, diabetes mellitus, doença renal crônica terminal, câncer não definido pela AIDS, doença arterial periférica, embolismo pulmonar e derrame) desenvolvida originalmente para o *START study*, foi publicado pelo *INSIGHT study* [58]. Na revisão da versão dos protocolos publicados no *ClinicalTrials* [25] de todos os estudos envolvidos nesta análise, foi observado que nenhum deles citou a avaliação de segurança destes eventos como um dos desfechos do estudo. Deste modo, pode-se sugerir que os estudos que relataram eventos não relacionados à AIDS não definiram estes desfechos *a priori*. Além disso, diferentes critérios diagnósticos podem estar envolvidos para a aferição de desfechos relacionados à segurança e, conseqüentemente, subestimar as frequência relatadas. Por outro lado, desfechos relacionados à eficácia, mesmo que substitutos, tais como proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log₁₀ cópias/ml, proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV e mudança na contagem de células CD4 são desfechos bem estabelecidos para estudos que envolvem TARV e permitem comparação entre os resultados dos mesmos. Além disso, considerou-se que apenas um dos estudos realizou uma discussão balanceada sobre riscos e benefícios, com ênfase na capacidade de generalização dos achados, limitações e outras fontes de informação sobre riscos. Esse fato reforça a idéia de que os estudos são delineados preponderantemente para avaliação de desfechos de eficácia.

Seis (25,0%) dos estudos não citaram a escala padronizada de classificação de gravidade de eventos adversos utilizada. Escalas como a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [59] que classifica eventos adversos de diversas especialidades e a "*Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events*" [60] utilizada em ECRs envolvendo AIDS são instrumentos utilizados e que permitem a comparação entre os resultados dos estudos. Além disso, apenas um estudo [30] citou utilização de algoritmo para a avaliação de causalidade entre os eventos adversos e o medicamento em estudo. Entretanto, não foi citada referência para tal algoritmo, o que sugere que o mesmo não é validado.

Apenas 4 (16,67%) estudos, entre estes três publicações do estudo DUET [37], [35] e [39] apresentaram alguma regra pré-estabelecida de interrupção precoce devido a eventos adversos. De acordo com a própria extensão do CONSORT [6], ECRs devem esclarecer se as regras para interrupção do estudo avaliam benefícios e riscos separadamente ou possuem uma medida composta que reflete o *trade-off* de riscos e benefícios.

Com exceção das duas extensões dos estudos TORO 1 e 2 [30, 31], todos os outros realizaram apenas ITTm para a análise de dados de segurança. Em que pese que a análise por ITT preservar o princípio da randomização, também é conveniente relatar a análise PP sobretudo tratando-se de desfechos relacionados a segurança, dado que eventuais mudanças nos esquemas de tratamento podem envolver questões de tolerabilidade ao tratamento e ocorrência de EAs.

Para alguns estudos [30-33], a qualidade da informação gerada foi prejudicada, uma vez que tornaram-se abertos ao longo do período de acompanhamento.

Como limitação de nosso estudo, consideramos a ausência de análise em separado para eventos adversos clínicos e desfechos laboratoriais, uma vez que, ao

longo do processo de condução deste estudo, observamos diferenças na apresentação dos dois tipos de informação. Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a qualidade da informação sobre riscos em ECRs envolvendo ARVs utilizados como terapias de resgate em pacientes com infecção pelo HIV multiexperimentados. Neste, chamam a atenção a falta de adesão dos estudos às recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos [6] e o fato de que os ECRs envolvendo antirretrovirais utilizados para pacientes multiexperimentados possuem critérios definidos para a avaliação da eficácia, mas exibem enorme heterogeneidade e seletividade na apresentação da informação sobre segurança, dificultando a comparação entre resultados e, conseqüentemente, a realização de revisões sistemáticas e metanálises que estabeleçam relações entre os esquemas de tratamento e eventos adversos relevantes.

Considerando que os ECRs avaliados foram majoritariamente financiados pela indústria farmacêutica e realizados visando obtenção de registro para comercialização, talvez caiba aos órgãos responsáveis pela aprovação do registro deste medicamentos estabelecer maiores exigências em relação aos aspectos de segurança. Considerando o arsenal terapêutico já disponível capaz de oferecer supressão virológica máxima, os novos ARVs deverão ir além e seu uso subsidiado por estudos que contemplem outros aspectos, incluindo a qualidade de vida dos pacientes.

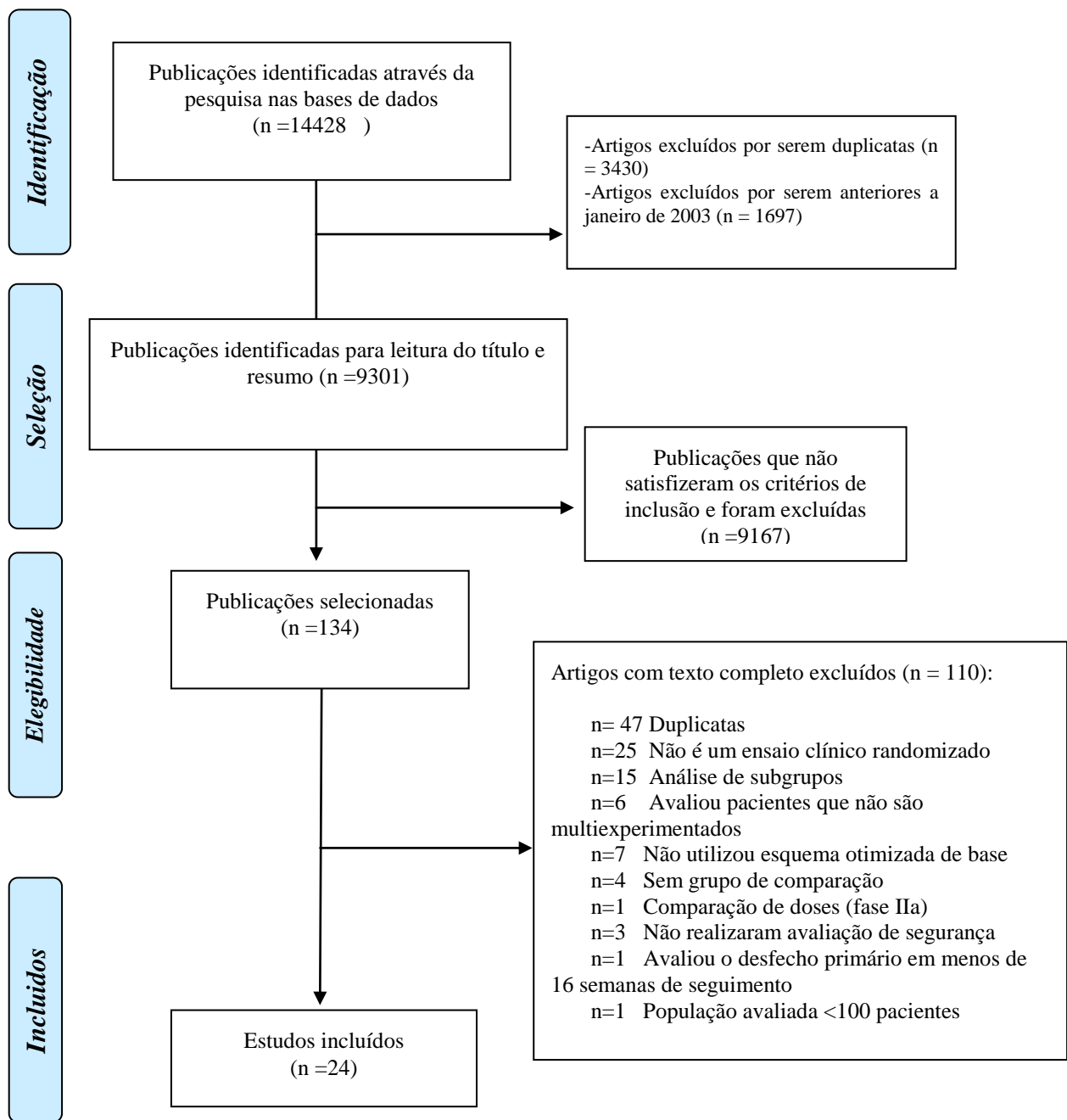


Figura 1- Fluxograma de seleção dos estudos

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados

| Medicamento | Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Ano ¹ | Financiamento | N ² | Intervenção/ controle | Tempo ³ (semanas) | Desenho | Desfecho primário | Análises segurança | Periódico | Fator Impacto ⁴ |
|-------------|--|------------------|---------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| ENF | NCT00008528 TORO/P/[61] | 2001 | Indústria | 525 | ENF + ENF + EOB/ EOB EOB/ EOB | 48 | S- III | NR | NR | NA | NA |
| | TORO 1/O/[12] | 2003 | | 501 | | 24 | S- III | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) | ITTm | NEJM | 34.833 ⁵ |
| | TORO 2/O/[40] | 2003 | | 512 | | 24 | S- III | | ITTm | NEJM | 34.833 ⁵ |
| | TORO 1 e 2/E/[30] | 2005 | | 1013 | | 48 | S- III- MD ¹ | ITTm/PP | J Acquir Immune Defic Syndr | 3.871 | |
| | TORO 1 e 2/E/[31] | 2007 | | 1013 | | 96 | S- III- MD ¹ | PP | AIDS PATIENT CARE and STDs | 2.400 | |
| TPV/r | NCT00054717 RESIST 1/P/[62] | 2003 | Indústria | 630 | TPV/r + EOB/IP/r + EOB | 240 | S- III | Proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log10 cópias/ml | NR | NA | NA |
| | NCT00144170 RESIST 2/P/[63] | 2005 | | 882 | | 96 | | | NR | NA | NA |
| | RESIST 1 /O/[44] | 2006 | | 630 | | 24 | | | ITTm | Clinical Infectious Diseases | 6.186 |
| | RESIST 2 /O/[47] | 2006 | | 863 | | 24 | | | ITTm | Clinical Infectious Diseases | 6.186 |
| | RESIST 1 e 2/E/[48] | 2006 | | 1509 | | 48 | | | ITTm | The Lancet | 25.800 |
| RAL | NCT00105157 MK-0518/ P/[64] | 2005 | Indústria | 179 | RAL + EOB/ placebo + EOB | 168 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) | NR | NA | NA |
| | MK-0518/O/[42] | 2007 | | 179 | 24 | S-IIb | ITTm | | The Lancet | 28.638 | |

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados

| Medicamento | Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Ano ¹ | Financiamento | N ² | Intervenção/ controle | Tempo ³ (semanas) | Desenho | Desfecho primário | Análises segurança | Periódico | Fator Impacto ⁴ |
|--------------|--|------------------|---------------|----------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|------------|----------------------------|
| RAL | NCT00293267 BENCHMRK 1 e 2/P/[65] | 2006 | Indústria | 352 | RAL + EOB/ placebo + EOB | 240 | S- III MD ² | Proporção de pacientes com < 400 cópias/ml do HIV | NR | NA | NA |
| | NCT00293254 BENCHMRK 1 e 2/P/[66] | 2006 | | 351 | | 48 | S- III MD ² | | NR | NA | NA |
| | BENCHMRK 1 e 2/O/[36] | 2008 | | 703 | | 16 | S- III | | ITTm | NEJM | 50.017 |
| | BENCHMRK 1 e 2/E/[34] | 2010 | | 703 | | 96 | S- III | ITTm | Clinical Infectious Diseases | 8.186 | |
| | BENCHMRK 1 e 2/E/[32] | 2013 | | 703 | | 240 | S-III- MD ² | ITTm | Lancet Infectious Disease | 19.446 | |
| DRV/r | NCT00110877 TITAN/P/[67] | 2005 | Indústria | 604 | DRV/r+ EOB/ LPV/r + EOB | 96 | NI-III | Mudança na carga viral em 48 semanas | NR | NA | NA |
| | TITAN/O/[28] | 2007 | | 604 | | 48 | | Proporção de pacientes com < 400 cópias/ml do HIV | ITTm | The Lancet | 28.638 |
| | NCT00650832 POWER 1/P/[68] | 2008 | | 334 | DRV/r+ EOB/ IP + EOB | 144 | S-IIb- MD ³ | Proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log ₁₀ cópias/ml | NR | NA | NA |
| | NCT00071097 POWER 2/P/[69] | 2003 | | 330 | | 96 | S-IIb | Relação dose-resposta da atividade antiviral em 24 semanas | NR | NA | NA |
| | POWER 1 /O/[41] | 2007 | | 318 | | 24 | S-IIb | Proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log ₁₀ cópias/ml (TLOVR algoritmo) | ITTm | AIDS | 5.842 |
| | POWER 2 /O/[45] | 2007 | | 294 | | 24 | S-IIb | | ITTm | AIDS | 5.842 |
| | POWER 1 e 2/E/[33] | 2007 | | 674 | | 48 | S - IIb MD ³ | ITTm | The Lancet | 28.638 | |

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados

| Medicamento | Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Ano ¹ | Financiamento | N ² | Intervenção/ controle | Tempo ³ (semanas) | Desenho | Desfecho primário | Análises segurança | Periódico | Fator Impacto ⁴ |
|-------------|--|------------------|---------------|----------------|---|------------------------------|---------------|---|--------------------|-------------------|----------------------------|
| ETR | NCT00081978 TMC125-C223/P/[70] | 2004 | Indústria | 211 | ETR + EOB/EOB | 48 | S-IIb | Relação dose-resposta da atividade antiviral em 24 semanas | NR | NA | NA |
| | TMC125-C223 /O/[49] | 2007 | | 199 | | 24 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) | ITTm | AIDS | 5.842 |
| | NCT00254046 DUET 1/P/[71] | 2005 | | 616 | ETR + DRV/r + EOB/ placebo + DRV/r+ EOB | 48 | S- III | Eficácia, tolerabilidade e segurança do medicamento como parte de uma terapia otimizada de base | NR | NA | NA |
| | NCT00255099 DUET 2/P/[71] | 2005 | | 593 | | 48 | S- III | | NR | NA | NA |
| | DUET 1/O/[37] | 2007 | | 615 | | 24 | S- III | Proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV (TLOVR algoritmo) | ITTm | The Lancet | 28.638 |
| | DUET 2/O/ [35] | 2007 | | 593 | | 24 | S- III | Proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV (TLOVR algoritmo) | ITTm | The Lancet | 28.638 |
| | DUET 1 e 2/E/ [39] | 2009 | | 1208 | | 48 | S- III | | ITTm | AIDS | 4.909 |
| | DUET 1 e 2/E/[38] | 2010 | | 1208 | | 96 | S- III | | ITTm | Antiviral Therapy | 3.774 |
| MVC | NCT00098748 A4001029/P/[72] | 2004 | Indústria | 190 | MVC + EOB/ EOB | 48 | S-II S-III | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) | NR | NA | NA |
| | A4001029/O/[46] | 2009 | | 190 | | 24 | S-IIb | | ITTm | JID | 5.865 |
| | NCT00098306 MOTIVATE 1/P/[73] | 2004 | | 601 | | 48 | S-II S-III | | NR | NA | NA |
| | NCT00098722 MOTIVATE 2/P/[74] | 2004 | | 474 | | 48 | S-II S-III | | NR | NA | NA |
| | MOTIVATE 1 e 2/O/[43] | 2008 | | 1075 | MVC + EOB/ placebo + EOB | 48 | S-IIb | | ITTm | NEJM | 50.017 |

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados

| Medicamento | Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Ano ¹ | Financiamento | N ² | Intervenção/ controle | Tempo ³ (semanas) | Desenho | Desfecho primário | Análises segurança | Periódico | Fator Impacto ⁴ |
|-------------|--|------------------|-----------------------------|----------------|---|------------------------------|----------|---|--------------------|------------|----------------------------|
| VIC | NCT00243230 VICTOR-E1/P/[75] | 2005 | Indústria | 120 | VIC + EOB/ placebo + EOB | 48 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) | NR | NA | NA |
| | VICTOR-E1/O/[27] | 2010 | Indústria/ Não-lucrativo | 116 | | 48 | S-IIb | | ITTm | JID | 6.288 |
| DTG | NCT01231516 SAILING/P/ [76] | 2010 | Indústria | 724 | DOL +placebo+ EOB/ RAL+placebo +EOB | 48 | NI - III | Proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV | NR | NA | NA |
| | SAILING/O/[29] | 2013 | | 724 | | 48 | NI - III | | ITTm | The Lancet | 39.207 |

ENF – enfuvirtida; TPV – tipranavir; r -ritonavir; DAPD – amdoxovir; DRV – darunavir; LPV – lopinavir; ETR – etravirina; RAL – raltegravir; MVC – maraviroc; VIC – vicriviroc; IP – inibidor da protease; DTG - dolutegravir; P- protocolo publicado em <https://clinicaltrials.gov/>; O- estudo original; E- estudo de extensão; S – superioridade; NI - não-inferioridade; III – estudo fase III; IIB – estudo fase IIB; EOB – esquema otimizado de base; TLOVR - *time to loss of virological response*; NEJM - New England Journal of Medicine; JID - The Journal of Infectious Diseases; 1- Ano de publicação do estudo; 2 - Número de pacientes randomizados pelo estudo; 3-Tempo para qual o estudo foi inicialmente delineado; 4-Fator de impacto do periódico no ano de publicação do estudo localizado através do *Journal Citation Reports*; NR - informação não relatada; NA - não se aplica; 5 - fator de impacto localizado através do site http://www.researchgate.net/journal/0028-4793_New_England_Journal_of_Medicine. Não foi possível localizar esta informação através do *Journal Citation Reports*; MD¹: modificação de desenho 1: pacientes inicialmente randomizados para grupo OB, demonstrando falha virológica (FV) definida pelo protocolo após semana 8 e desejando iniciar tratamento com ENF, poderiam receber ENF com OB revisada (*switch group*). Na semana 48, pacientes randomizados para o grupo controle que não demonstraram FV definida pelo protocolo e desejaram permanecer no estudo, foram requeridos a trocar de grupo. Por essa razão, todas as análises relatadas depois da semana 48 estão relacionadas com o grupo ENF ou troca; MD² - modificação de desenho 2: pacientes e investigadores foram cegados para o tratamento alocado até a semana 156, após foi oferecido raltegravir em fase aberta até a semana 240; MD³ - modificação de desenho 3: após 24 semanas, todos os pacientes recebendo darunavir/r passaram a receber darunavir/r 600mg/100mg duas vezes por dia, a longo prazo, durante a fase aberta d

Quadro 2 - Recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos e elementos incluídos na presente análise

| Seção do artigo | Recomendação do CONSORT | Elementos incluídos nesta avaliação | |
|-----------------------|---|---|----|
| Título/ Introdução | 1. Título ou resumo esclarece se eventos adversos são acessados no estudo | Título ou resumo apresentaram informações sobre eventos adversos | 1 |
| | 2. Se o estudo avaliou riscos e benefícios, a introdução deve deixar claro | Introdução apresentou evidências prévias sobre segurança | 2 |
| | | Introdução citou termos relacionados à segurança tais como eventos adversos, toxicidade, tolerabilidade e etc | 3 |
| Métodos | 3. Listar eventos adversos avaliados com definições para cada um | Estudo especificou se abrange todos os eventos adversos encontrados ou uma amostra selecionada dos eventos | 4 |
| | | Relato da escala padronizada para eventos adversos utilizada | 5 |
| | 4. Esclarecer como a informação relacionada a riscos foi coletada | Estudo especificou o prazo de vigilância para eventos adversos | 6 |
| | | Apresentação de alguma regra para interrupção precoce devido à toxicidade | 7 |
| | | Apresentação dos testes específicos aplicados e questionários usados para a coleta da informação sobre segurança | 8 |
| | 5. Descrever planos para apresentar e analisar a informação sobre riscos | Estudo especificou se método de coleta dos eventos adversos foi passivo ou ativo | 9 |
| Resultados | 6. Descrever para cada braço as retiradas de participantes que são devidas a riscos e a experiência com o tratamento alocado. | Estudo especificou o número de descontinuações devido a eventos adversos por grupos do estudo. | 11 |
| | | Estudo esclarece o número de descontinuações devido a eventos adversos estratificado por evento adverso | 12 |
| | | Relato de mortes devido a eventos adversos | 13 |
| | 7. Prover denominadores para análise de riscos | Estudo esclareceu análise utilizada para avaliar informação sobre segurança | 14 |
| | | Relato do número absoluto de eventos adversos (ao invés de apenas frequências) | 15 |
| | 8. Apresenta o risco absoluto de cada evento adverso | Relato das frequências dos eventos adversos | 16 |
| | | Utilização de limiar de frequência mínimo para o relato dos eventos adversos (por ex., >5% ou >10% dos participantes) | 17 |
| | | Combinação de diferentes graus de severidade em um só | 18 |
| | 9. Descrição de análise de subgrupo e análise exploratória para riscos. | *Não avaliada neste estudo | |
| Discussão | 10. Apresentar discussão equilibrada sobre riscos e benefícios | Realização de discussão equilibrada sobre riscos e benefícios, com ênfase nas limitações do estudo, capacidade de generalização, e outras fontes de informação sobre riscos | 19 |

Tabela 1 - Elementos avaliados de acordo com as recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos nos ECRs que avaliaram TARV em pacientes multiexperimentados utilizando EOB





| Itens avaliados | Estudos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|-------|-------|
| | TORO 1/O/2003/[12] | TORO 2/O/2003/[40] | TORO 1 e 2/E/2005/[30] | TORO 1 e 2/E/2007/[31] | RESIST 1 /O/2006/[44] | RESIST 2 /O/2006/[47] | RESIST 1 e 2/E/2006/[48] | MK-0518/O/2007/[42] | BENCHMRK 1 e 2/O/2008/[36] | BENCHMRK 1 e 2/E/2010/[32] | BENCHMRK 1 e 2/E/2013 | TITAN/O/2007/ [28] | POWER 1 /O/[41] | POWER 2 /O/2007/[45] | POWER 1 e 2/E/2007/[33] | TMC125-C223 /O/2007/[49] | DUET 1/O/2007/[37] | DUET 2/O/2007/[35] | DUET 1 e 2/E/2009/[39] | DUET 1 e 2/E/2010/[38] | A4001029/O/2009/[46] | MOTIVATE 1 e 2/O/2008/[43] | VICTOR-E1/O/2010/[27] | SAILING/2013/[29] | | |
| 1. Título ou resumo apresentaram informações sobre eventos adversos | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| 2. Introdução apresentou evidências prévias sobre segurança | Green | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Red |
| 3. Introdução citou termos relacionados à segurança tais como eventos adversos, toxicidade, tolerabilidade | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| 4. Estudo especificou se abrange todos os eventos adversos encontrados ou uma amostra selecionada dos eventos | Red | Red | Green | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Red |
| 5. Estudo relatou escala padronizada para eventos adversos utilizada | Green | Red | Green | Green | Green | Green | Red | Green | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Red | Red | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Green | |
| 6. O estudo especificou o prazo de vigilância para eventos adversos | Green | Red | Green | Green | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Red | Red | |
| 7. O estudo especificou alguma regra para interrupção precoce devido à toxicidade | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Green | |
| 8. O estudo especificou se eventos recorrentes em um mesmo paciente são contados como evento único ou eventos separados | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | |
| 9. Especificado o número de descontinuações devido a eventos adversos por grupos do estudo. | Green | Green | Green | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | |

| Itens avaliados | Estudos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|--------|
| | TORO 1/O/2003/[12] | TORO 2/O/2003[40] | TORO 1 e 2/E/2005/[30] | TORO 1 e 2/E/2007[31] | RESIST 1 /O/2006/[44] | RESIST 2 /O/2006/[47] | RESIST 1 e 2/E/2006/[48] | MK-0518/O/2007/[42] | BENCHMRK 1 e 2/O/2008/[36] | BENCHMRK 1 e 2/E/2010/[32] | BENCHMRK 1 e 2/E/2013 | TITAN/O/2007/[28] | POWER 1 /O/[41] | POWER 2 /O/2007/[45] | POWER 1 e 2/E/2007/[33] | TMC125-C223 /O/2007/[49] | DUET 1/O/2007/[37] | DUET 2/O/2007/[35] | DUET 1 e 2/E/2009/[39] | DUET 1 e 2/E/2010/[38] | A4001029/O/2009/[46] | MOTIVATE 1 e 2/O/2008/[43] | VICTOR-E1/O/2010/[27] | SAILING/2013/[29] | |
| 10. Especificado o número de descontinuações devido a eventos adversos estratificado por evento adverso | Red | Red | Red | Red | Green | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red |
| 11. Relato de mortes devido a eventos adversos | Green | Green | Green | Green | Green | Red | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| 12. Esclarece análise utilizada para avaliar informação sobre segurança | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| 13. Se estudo relata número absoluto de eventos adversos (ao invés de apenas frequências) | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green |
| 14.1 Utilização limiar de frequência mínimo para o relato dos eventos adversos graves | Blue | Blue | Red | Green | Red | Blue | Blue | Green | Red | Blue | Blue | Red | Red | Red | Red | Blue | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Blue | Blue |
| 14.2 Utilização limiar de frequência mínimo para o relato dos eventos adversos comuns | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Blue | Red | Red |
| 14.3. Utilização limiar de frequência mínimo para o relato das anormalidades laboratoriais | Blue | Blue | Blue | Blue | Green | Green | Green | Blue | Green | Green | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Green | Green | Green | Red | Green | Green |
| 15. O estudo combinou diferentes graus de severidade em um só. | Blue | Blue | Green | Red | Red | Red | Red | Blue | Red | Green | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Red | Red |
| 17. Realizou uma discussão balanceada sobre riscos e benefícios | Red | Red | Green | Red | Red | Red | Red | Red | Orange | Orange | Orange | Orange | Green | Red | Red | Red | Orange | Red | Orange | Orange | Orange | Orange | Green | Red | Orange |

Legenda:  - plenamente satisfeito;  - parcialmente satisfeito;  - parcialmente insatisfeito;  - plenamente insatisfeito;  - não se aplica.

Tabela 2 - Recomendações de Ioannidis e Lau sobre riscos nos ECRs que avaliaram TARV em pacientes multiexperimentados utilizando EOB.

| Estudos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|---------|
| Itens avaliados | TORO 1/O/2003[12, 40] | TORO 2/O/2003[40] | TORO 1 e 2/E/2005[30] | TORO 1 e 2/E/2007[31] | RESIST 1 /O/2006[44] | RESIST 2 /O/2006[47] | RESIST 1 e 2/E/2006[48] | MK-0518/O /2007/[42] | BENCHMRK 1 e 2/O/2008/[36] | BENCHMRK 1 e 2/E/2010/[34] | BENCHMRK 1 e 2/E/2013/[32] | TITAN/O/2007/[28] | POWER 1 /O/2007/[41] | POWER 2 /O/2007/[45] | POWER 1 e 2/E/2007/[33] | TMC125-C223 /O/2007/[49] | DUET 1/O/2007/[37] | DUET 2/O/2007/[35] | DUET 1 e 2/E/2009/[39] | DUET 1 e 2/E/2010/[38] | A4001029/O/2009/[46] | MOTIVATE 1 e 2/O/2008/[43] | VICTOR-EI/O/2010/[27] | SAILING/2013/[29] | |
| 1. Especificou o número de pacientes retirados do estudo devido a eventos adversos, por braço de estudo e tipo de evento adverso | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Vermelho | Verde | Amarelo | Verde | Verde | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo |
| 2. Relato de escala padronizada para eventos adversos utilizada. Se escala não conhecida, estudo apresentou as definições para os graus de severidade | Verde | Vermelho | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Vermelho | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Vermelho | Vermelho | Verde | Verde | Vermelho | Verde | Vermelho | Verde | Verde |
| 3. Especificou o modo de coleta da informação sobre segurança, relatando o planejamento para coleta da informação, testes específicos aplicados, questionários usados e se a vigilância foi passiva ou ativa | Vermelho | Laranja | Verde | Laranja | Vermelho | Vermelho | Laranja | Laranja | Laranja | Vermelho | Vermelho | Verde | Amarelo | Vermelho | Verde | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Laranja | Verde | Laranja | Vermelho | Amarelo |
| 4. Eventos adversos são apresentados numericamente através de números absolutos | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| 5. Apresentação da informação sobre segurança em tabelas por braço de estudo e grau de severidade, bem como descrição detalhada de eventos incomuns e inesperados | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Vermelho | Verde | Verde | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Amarelo | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo | Verde | Verde |

Legenda :  - plenamente satisfeito;  - parcialmente satisfeito;  - parcialmente insatisfeito;  - plenamente insatisfeito;  - nem satisfeito, nem insatisfeito.

REFERÊNCIAS

1. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Aids Care-Psychological and Socio-Medical Aspects of Aids/Hiv* 2013,**25**:400-414.
2. Shet A, Antony J, Arumugam K, Kumar Dodderi S, Rodrigues R, DeCosta A. Influence of adverse drug reactions on treatment success: prospective cohort analysis of HIV-infected individuals initiating first-line antiretroviral therapy in India. *PLoS One* 2014,**9**:e91028.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; 2015. Disponível em: < <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> >. Acesso em 01 de agosto de 2015.
4. Chan-Tack KM, Struble KA, Morgensztejn N, Murray JS, Gulick R, Cheng B, *et al.* HIV clinical trial design for antiretroviral development: moving forward. *AIDS* 2008,**22**:2419-2427.
5. Gallant JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Infect Dis Clin North Am* 2007,**21**:85-102, viii-ix.
6. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, *et al.* Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004,**141**:781-788.
7. Pitrou I, Boutron I, Altman DG, Moher D, Altman DG, Altman DG, *et al.* Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 2009,**169**:1756-1761.
8. Haidich AB, Birtou C, Altman DG, Altman DG, Altman DG, *et al.* The quality of safety reporting in trials is still suboptimal: survey of major general medical journals. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011,**64**:124-135.
9. de Vries TW, van Roon EN. Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood* 2010,**95**:1023-1026.
10. Sivendran S, Latif A, Altman DG, Altman DG, Altman DG, *et al.* Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. *Journal of Clinical Oncology* 2014,**32**:84 - 89.
11. Chowers MY, Gottesman BS, Leibovici L, Pielmeier U, Andreassen S, Paul M. Reporting of adverse events in randomized controlled trials of highly active antiretroviral therapy: systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2009,**64**:239-250.
12. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003,**348**:2175-2185.
13. Ioannidis JP, Lau J. Improving safety reporting from randomised trials. *Drug Saf* 2002,**25**:77-84.

14. Gilbert PB, Ribaldo HJ, Greenberg L, Yu G, Bosch RJ, Tierney C, *et al.* Considerations in choosing a primary endpoint that measures durability of virological suppression in an antiretroviral trial. *AIDS* 2000,**14**:1961-1972.
15. Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *JAMA* 2001,**285**:777-784.
16. Moreira ED, Stein Z, Susser E. Reporting on methods of subgroup analysis in clinical trials: a survey of four scientific journals. *Braz J Med Biol Res* 2001,**34**:1441-1446.
17. Ioannidis JP, Lau J. Improving safety reporting from randomised trials. *Drug Saf* 2002,**25**:77-84.
18. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004,**291**:2457-2465.
19. Struble K, Murray J, Cheng B, Gegeny T, Miller V, Gulick R. Antiretroviral therapies for treatment-experienced patients: current status and research challenges. *AIDS* 2005,**19**:747-756.
20. De Gruttola V, Flexner C, Schapiro J, Hughes M, Van Der Laan M, Kuritzkes DR. Drug development strategies for salvage therapy: conflicts and solutions. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006,**22**:1106-1109.
21. Lederman MM, Miller V, Weller I, Deeks SG. A new approach for 'deep salvage' trials in advanced HIV infection. *AIDS* 2007,**21**:1503-1506.
22. Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztein A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, *et al.* The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol* 2009,**62**:387-392.
23. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2010,**340**:c2697.
24. Wittkop L, Smith C, Fox Z, Sabin C, Richert L, Aboulker JP, *et al.* Methodological issues in the use of composite endpoints in clinical trials: examples from the HIV field. *Clin Trials* 2010,**7**:19-35.
25. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acesso em 05 de março de 2015.
26. Lifson AR, Belloso Wh Fau - Davey RT, Davey Rt Fau - Duprez D, Duprez D Fau - Gatell JM, Gatell Jm Fau - Hoy JF, Hoy Jf Fau - Krum EA, *et al.* Development of diagnostic criteria for serious non-AIDS events in HIV clinical trials. *HIV Clinical Trials* 2010,**4**:205-219.
27. Suleiman J, Zingman BS, Diaz RS, Madruga JV, DeJesus E, Slim J, *et al.* Vicriviroc in combination therapy with an optimized regimen for treatment-experienced subjects: 48-week results of the VICTOR-E1 phase 2 trial. *J Infect Dis* 2010,**201**:590-599.
28. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham 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 randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007,**370**:49-58.

29. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013,**382**:700-708.
30. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, *et al.* Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**40**:413-421.
31. Reynes J, Arastéh K, Clotet B, Cohen C, Cooper DA, Delfraissy JF, *et al.* TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS* 2007,**21**:533-543.
32. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, *et al.* Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2013,**13**:587-596.
33. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, *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 randomised trials. *Lancet* 2007,**369**:1169-1178.
34. Steigbigel RT, Cooper DA, Tepler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, *et al.* Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:605-612.
35. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, *et al.* Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007,**370**:39-48.
36. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, *et al.* Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:339-354.
37. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, *et al.* Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007,**370**:29-38.
38. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, *et al.* Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010,**15**:1045-1052.
39. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, *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**:2289-2300.

40. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003,**348**:2186-2195.
41. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, *et al.* Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007,**21**:395-402.
42. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, *et al.* Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007,**369**:1261-1269.
43. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, *et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:1429-1441.
44. Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G, *et al.* Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 2006,**43**:1337-1346.
45. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, *et al.* Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS* 2007,**21**:F11-18.
46. Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, Clotet B, Clumeck N, Sullivan J, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009,**199**:1638-1647.
47. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, *et al.* Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis* 2006,**43**:1347-1356.
48. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, *et al.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006,**368**:466-475.
49. Nadler JP, Berger DS, Blick G, Cimoch PJ, Cohen CJ, Greenberg RN, *et al.* Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS* 2007,**21**:F1-10.
50. Carr A. Improvement of the study, analysis, and reporting of adverse events associated with antiretroviral therapy. *Lancet* 2002,**360**:81-85.
51. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008,**300**:51-59.
52. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, *et al.* All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *International Journal of Epidemiology* 2011:1-13.

53. Lee FJ, Amin J Fau - Carr A, Carr A. Limited reporting of major harms in studies of initial combination antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS* 2015,**29**:921-929.
54. Masia M, Padilla S Fau - Alvarez D, Alvarez D Fau - Lopez JC, Lopez Jc Fau - Santos I, Santos I Fau - Soriano V, Soriano V Fau - Hernandez-Quero J, *et al.* Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013, **27**: 181-189.
55. Obel N, Thomsen Hf Fau - Kronborg G, Kronborg G Fau - Larsen CS, Larsen Cs Fau - Hildebrandt PR, Hildebrandt Pr Fau - Sorensen HT, Sorensen Ht Fau - Gerstoft J, *et al.* Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2007,**44**:1625-1631.
56. Friis-Moller N Fau - Reiss P, Reiss P Fau - Sabin CA, Sabin Ca Fau - Weber R, Weber R Fau - Monforte AdA, Monforte Ad Fau - El-Sadr W, El-Sadr W Fau - Thiebaut R, *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2007,**356**:1723-1735.
57. El-Sadr Wm Fau - Lundgren JD, Lundgren J Fau - Neaton JD, Neaton Jd Fau - Gordin F, Gordin F Fau - Abrams D, Abrams D Fau - Arduino RC, Arduino Rc Fau - Babiker A, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine* 2006,**355**:2283-2296.
58. Lifson AR, Belloso Wh Fau - Davey RT, Davey Rt Fau - Duprez D, Duprez D Fau - Gatell JM, Gatell Jm Fau - Hoy JF, Hoy Jf Fau - Krum EA, *et al.* Development of diagnostic criteria for serious non-AIDS events in HIV clinical trials. *HIV Clinical Trials* 2010, **11**: 205-19.
59. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Disponível em: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf> Acesso em 07 de março de 2015.
60. U.S. Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0. Disponível em: <<http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtables.aspx>> Acesso em 07 de março de 2015.
61. U.S. National Institutes of Health. T-20 With Anti-HIV Combination Therapy for Patients With Prior Anti-HIV Drug Treatment and/or Drug Resistance to Each of the Three Classes of Approved Anti-HIV Drugs. Disponível em <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00008528+&Search=Search>> Acesso em 05 de maio de 2015.
62. U.S. National Institutes of Health. Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multidrug Resistant Patients With Tipranavir (RESIST). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00054717?term=NCT00054717&rank=1>> Acesso em 10 de maio de 2015.

63. U.S. National Institutes of Health. Tipranavir/Ritonavir vs. Genotypically Defined Protease Inhibitor/Ritonavir in HIV Patients (RESIST-2). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00144170&Search=Search>> Acesso em 13 de maio de 2015.
64. U.S. National Institutes of Health. Safety and Efficacy of an Investigational Drug in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (0518-005). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00105157&Search=Search>> Acesso em 14 de maio de 2015.
65. U.S. National Institutes of Health. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Raltegravir (MK0518) in HIV-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (MK0518-018 EXT2). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293267?term=NCT00293267&rank=1>> Acesso em 15 de maio de 2015.
66. U.S. National Institutes of Health. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Raltegravir (MK0518) in HIV-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (0518-019). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293254?term=NCT00293254&rank=1>> Acesso em 18 de maio de 2015.
67. U.S. National Institutes of Health. TMC114-C214: Trial of TMC114 Administered With Low Dose Ritonavir (RTV) in HIV-1 Infected Treatment Experienced Patients. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00110877&Search=Search>> Acesso em 18 de maio de 2015.
68. U.S. National Institutes of Health. TMC114-C213: A Phase II Randomized, Controlled, Partially Blinded Trial to Investigate Dose-response of TMC114/RTV in 3-class-experienced HIV-1 Infected Patients, Followed by an Open-label Period on the Recommended Dose of TMC114/RTV. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00650832&Search=Search>> Acesso em 17 de maio de 2015.
69. U.S. National Institutes of Health. TMC114-C202: A Study of Safety, Efficacy, and Tolerability of TMC114 and Low Dose Ritonavir in HIV-1 Infected Patients. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00071097&Search=Search>> Acesso em 19 de maio de 2015.
70. U.S. National Institutes of Health. TMC125-C223: TMC125 in HIV-1 Infected Subjects. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00081978&Search=Search>> Acesso em 19 de maio de 2015.
71. U.S. National Institutes of Health. TMC125-C206: A Phase III Study to Investigate the Efficacy, Tolerability and Safety of TMC125 as Part of an Antiretroviral Regimen, Including TMC114/Ritonavir and an Investigator-selected Optimized Background, in HIV-1 Infected Patients With Limited to no Treatment Options. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00255099&Search=Search>>

72. U.S. National Institutes of Health. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of Antiretroviral-Experienced NonCCR5-Tropic HIV-1 Infected Subjects. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00098748&Search=Search>> Acesso em 05 de maio de 2015.
73. U.S. National Institutes of Health. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects (MOTIVATE 1). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098306>> Acesso em 05 de maio de 2015.
74. U.S. National Institutes of Health. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects (MOTIVATE 2). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098722?term=NCT00098722&rank=1>>. Acesso em 15 de março de 2015.
75. U.S. National Institutes of Health. Vicriviroc (SCH 417690) in Combination Treatment With Optimized ART Regimen in Experienced Subjects (VICTOR-E1). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00243230&Search=Search.>> Acesso em 27 de março de 2015.
76. U.S. National Institutes of Health. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults (SAILING). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01231516>> Acesso em 27 de março de 2015.

8. ARTIGO 2

Avaliação de anormalidades laboratoriais em ensaios clínicos randomizados envolvendo terapia antirretroviral para a infecção pelo vírus HIV-1 em pacientes multiexperimentados utilizando terapia otimizada de base: uma revisão sistemática

Laboratory abnormalities evaluation in randomized clinical trials involving antiretroviral therapy for HIV-1 virus in multiexperienced patients using optimized background therapy: a systematic review

Cátia Bauer Maggi¹, Lucas Pitrez da Silva Mocellin², Ricardo de Souza Kuchenbecker³

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao Periódico AIDS

¹ Doutoranda no Programa de Pós -graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Doutorando no Programa de Pós -graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professor de Medicina, Programa de Pós -graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS/CNPq

RESUMO

Objetivo: Tendo em vista a elevada incidência de eventos não relacionados à AIDS (NAEs), ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo esquemas utilizados em pacientes multiexperimentados devem avaliar adequadamente anormalidades laboratoriais graves que são *proxy* destes eventos.

Desenho: Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados envolvendo antirretrovirais em terapias de resgate, utilizando esquemas otimizados de base (EOB) em indivíduos adultos.

Métodos: Busca eletrônica e resumos de congresso publicados entre 2003 e 2014. Avaliação da inclusão de anormalidades cardiovasculares, hepáticas, pancreáticas e renais graus 3 e 4 pelos estudos envolvidos e avaliação da qualidade da informação através de critérios de adequação para a apresentação destas informações.

Resultados: Foram incluídos 24 ECRs, sendo 16 estudos originais e 8 extensões, contemplando 8 antirretrovirais (ARVs) de 5 classes diferentes, com amostras envolvendo entre 116 e 1.509 pacientes. Seis (25%) ECRs não apresentaram informações sobre os desfechos laboratoriais investigados. Oito (33,3%) estudos não apresentaram informações sobre triglicerídeos, colesterol total, LDL (*low density lipoprotein*) e hiperglicemia, resultando em ausência de informação sobre os referidos desfechos para os medicamentos maraviroque (MVC) e vincriviroc (VIC). Nove estudos não apresentaram informações sobre marcadores hepáticos, resultando em ausência de informação destes desfechos para o medicamento enfuvirtida (ENF). Dezoito (75%) estudos não apresentaram informações sobre creatinina, resultando em ausência de informação sobre este desfecho para os medicamentos ENF, tipranavir (TPV) e darunavir (DRV). Conclusões: Anormalidades laboratoriais graves

consideradas como *proxy* de desfechos conhecidamente relevantes têm sido insuficientemente apresentadas em estudos envolvendo ARVs para pacientes multiexperimentados utilizando EOB.

PALAVRAS CHAVE: anormalidades laboratoriais, segurança, riscos, antirretrovirais, pacientes multiexperimentados, eventos não relacionados à AIDS.

INTRODUÇÃO

Na era pré - terapia antirretroviral (TARV), a AIDS era considerada a principal causa de morte em pacientes infectados pelo HIV [1-3]. Após sua introdução, a mortalidade devido a eventos não relacionados à AIDS (NAEs) tem sido mais proeminente, especialmente em locais com mais recursos [4-9] e em pacientes que iniciam tratamento mais precocemente, com contagens de células CD4 mais altas [3, 5, 7-11]

NAEs são eventos clínicos que não seguem a definição de eventos definidores de AIDS estabelecida pelo *Center for Disease Control and Prevention* (1993) [12,13], e incluem múltiplas manifestações em diferentes órgãos. Já os eventos graves não relacionados à AIDS incluem NAEs que resultam em morte, ocasionam risco de vida, prolongam a hospitalização e causam incapacidade permanente, ou estão associados com significativa morbidade [8, 11, 13]. A maioria dos estudos contempla anormalidades cardiovasculares, doenças renais, hepáticas e cânceres não relacionados à AIDS [14].

A patogênese dos eventos não relacionados à AIDS é multifatorial e complexa, envolvendo fatores como toxicidade relacionada à TARV, efeito direto do HIV, comorbidades, coinfeções, ativação imune e coagulopatias [14].

A incidência de NAEs em indivíduos em TARV relatada em alguns estudos está entre 0,9 e 2,9 eventos por 100 pacientes-ano [11, 13, 15-18]. A coorte APROCO/COPILOTE, realizada na França com pacientes virgens de esquemas contendo inibidores da protease (IP), encontrou incidência desses eventos equivalente a 10,5 pacientes-ano [19]. Em ensaio clínico randomizado (ECR) aberto avaliando indivíduos com falha a pelo menos dois esquemas antirretrovirais prévios, a incidência de NAEs foi de 60,96 por 100 pacientes-ano [8].

Desde 2003, novos antirretrovirais tem sido testados para o tratamento de infecções multirresistentes associadas ao HIV-1 compondo esquemas chamados terapias otimizadas de base (EOB). Estes esquemas contemplam a utilização de combinações de antirretrovirais capazes de oferecer preferencialmente dois ou três medicamentos completamente ativos contra o vírus [20, 21], escolhidos mediante testes de detecção de resistência fenotípica ou genotípica do HIV-1[20].

A literatura é escassa em estudos que avaliam a qualidade da informação sobre riscos em ECRs envolvendo TARV para infecção pelo HIV-1 utilizando EOB [5, 22] e não foram localizados estudos que avaliem os desfechos laboratoriais que são *proxy* de NAEs envolvidos nestes ECRs.

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a apresentação e qualidade da informação relativa a anormalidades laboratoriais graves que são *proxy* de desfechos conhecidamente relevantes, tais como insuficiência renal, insuficiência hepática, pancreatite e manifestações cardiovasculares em ECRs que avaliaram TARV para a infecção pelo HIV-1 em pacientes multiexperimentados utilizando EOB.

MÉTODOS

Realizou-se busca sistemática de ECR avaliando a TARV destinada a pacientes com infecção pelo HIV-1 multiexperimentados utilizando EOB publicados nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed (1966 a agosto de 2014); EMBASE (até agosto de 2014); LILACS (até agosto de 2014); ISI *Web of Science* (até agosto de 2014); Registro de Ensaio Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (até agosto de 2014); SCOPUS (até agosto de 2014). Também foram revisadas as bases de dados dos seguintes congressos científicos internacionais: *International AIDS Conference* (2001 a agosto de 2014); *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (CROI) (1997 a agosto de 2014); *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC) (2003 a agosto de 2014); e *International Congress on Drug Therapy in HIV Infection* (2004 a agosto de 2014). Não foram feitas restrições em relação à língua da publicação dos estudos.

Critérios de inclusão: ECR fases IIb, III ou IV [23] avaliando TARV que utilizaram EOB em pacientes com infecção pelo HIV-1 apresentando resistência viral documentada através de testagem fenotípica/genotípica a pelo menos um medicamento de cada uma das três classes de antirretrovirais: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos (ITRNN) e inibidores da protease (IP).

Critérios de exclusão: Foram excluídos os seguintes estudos: a) ensaios clínicos não randomizados ou sem grupo de comparação; b) que não utilizaram a estratégia EOB, c) que utilizaram uma estratégia de interrupção ou simplificação do regime terapêutico durante o período do seguimento; d) que não apresentaram informações

relacionadas a desfechos de segurança; e) que incluíram pacientes sem experiência prévia de TARV; g) que avaliaram intervenções em gestantes, nutrizes e indivíduos abaixo de 16 anos de idade; h) com menos de 100 participantes.

Os resumos foram avaliados de maneira independente por dois investigadores, que tiveram acesso aos nomes dos autores, instituições e as revistas onde os artigos foram publicados. Artigos cujos resumos não continham informações suficientes para avaliação dos critérios de inclusão foram avaliados na íntegra.

A revisão sistemática definiu a data de publicação dos primeiros estudos avaliando EOB [24] como referência para a data de início da estratégia de busca dos ECR. Essa decisão foi tomada após comunicação pessoal com autores do estudo TORO 1 que corroboraram a informação de tratar-se do primeiro estudo publicado avaliando antirretrovirais em EOB. Para confirmar essa informação, foi realizada a leitura dos resumos de 2000 a 2003 captados pela estratégia de busca da base de dados eletrônica MEDLINE. Todos os estudos anteriores a janeiro de 2003 foram excluídos, visto que não contemplam nenhum ECR utilizando a abordagem EOB.

Sumarização dos achados de segurança:

Foram selecionados os defechos laboratoriais que são preveníveis, tipificáveis e graves e letais (graus 3 e 4) e *proxy* de NAEs futuros.

Quando o estudo referiu que resultados de eventos adversos estavam contidos em suplemento, este também foi acessado.

Para ECRs que avaliaram mais de uma dose e/ou frequência para um mesmo medicamento, avaliou-se os resultados de segurança para a opção que o estudo concluiu ser mais risco-benéfica.

Para a avaliação da adequação da informação sobre desfechos laboratoriais relacionados à segurança dos antirretrovirais avaliados, considerou-se que : a) a informação deveria prover de ECR mantido como tal até o final do período de seguimento de pacientes; b) o estudo deveria contemplar período mínimo de 24 semanas de acompanhamento; c) o estudo deveria relatar a escala padronizada para classificação de eventos adversos; d) a apresentação de análises de segurança por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP). Para estudos em que as perdas no acompanhamento foram consideradas como falhas, caracterizando, portanto a definição de análise por intenção de tratar como modificada (ITTm), esta definição foi caracterizada como aqueles pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. Nestes casos, para fins de avaliação da qualidade da informação feita pelo presente estudo, esta ITTm foi considerada como ITT; e) o estudo não utilizou limiar de detecção para apresentação do desfecho; f) o estudo apresentou frequência do desfecho para graus de severidade 3-4 (graves e letais); g) o estudo não apresentou graus 2,3 e 4 de forma combinada; h) o estudo esclareceu o numerador para apresentação do desfecho, ou seja, se as anormalidades laboratoriais relatadas foram por evento ou paciente.

Considerou-se eventos adversos graves aqueles que afetam diretamente a vida do paciente, podendo requerer internação ou prolongá-la, gerar uma incapacidade significativa ou permanente, ocasionar anomalia congênita, requerer terapia de suporte, causar abuso ou dependência [25].

A partir dos critérios de adequação da informação sobre desfechos laboratoriais definidos, foi construído um "mapa de calor"[26]. Neste, quanto maior o número de

critérios atendidos pelo estudo, mais escura é a cor referida ao estudo no mapa. Estudos representados pela cor branca indicam ausência de avaliação do desfecho proposto.

RESULTADOS

Vinte e quatro estudos foram selecionados para a presente avaliação (Figura 1), sendo 16 estudos originais, compreendendo tempos de seguimento de 16, 24 e 48 semanas e 8 estudos relatando achados das extensões do tempo de seguimento dos estudos (compreendendo períodos de avaliação de 48, 96 e 240 semanas) (Quadro 1).

Os estudos selecionados envolveram 8 antirretrovirais (enfuvirtida, tipranavir/r, raltegravir, darunavir/r, etravirina, maraviroque, vincriviroc e dolutegravir) de 5 classes diferentes (inibidores de fusão, IP, inibidores da integrase, ITRN e antagonistas do receptor CCR5), com amostras envolvendo entre 116 e 1.509 pacientes.

O Quadro 2 apresenta as características dos resultados de anormalidades laboratoriais apresentados pelos ECRs. Para a análise dos resultados de segurança, 22 (91,7%) estudos apresentaram análise por ITTm exclusivamente, sendo que a definição de ITTm mais utilizada foi "pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo" apresentada por 10 (41,7%) ECRs. Três (12,5%) estudos apresentaram como definição de ITTm "pacientes tratados", gerando dúvidas quanto à população incluída na análise. Um (4,17%) estudo apresentou ITTm e análise por protocolo (PP) e 1 (4,17%) estudo apresentou apenas análise PP.

Seis (25%) estudos não relataram a escala utilizada para classificar as anormalidades laboratoriais e dois (8,3%) apresentaram as frequências de desfechos graus 3 e 4 (graves) juntamente com grau 2 (moderados).

Nove (37,5%) estudos não esclareceram se as anormalidades laboratoriais foram expressas por evento ou paciente.

A figura 2 apresenta as frequências de apresentação de anormalidades que são *proxy* de desfechos cardiovasculares, renais, hepáticos, diabetes, câncer não relacionado à AIDS e mortes pelos estudos avaliados.

A figura 3 sumariza a adequação das informações sobre desfechos hepáticos, cardiovasculares, pancreáticos e renais graus 3 e 4 pelos 24 estudos avaliados. Nesta, observa-se que 6 (25%) ECRs não apresentaram nenhuma informação sobre os desfechos laboratoriais investigados [24, 27-31]. Além disso, 8 (33,3%) estudos não apresentaram informações sobre valores de triglicérides, colesterol total, LDL e hiperglicemia, resultando em ausência de informação sobre os referidos desfechos para os medicamentos maraviroque (MVC) e vincriviroc (VIC) [24, 27-33]. Nove estudos não apresentaram informações sobre marcadores de atividade enzimática hepáticas (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina), resultando em ausência de informação para estes desfechos para o medicamento enfuvirtida (ENF) [24, 27-31, 34-36]. Dezoito (75%) estudos não apresentaram informações sobre a função renal através da dosagem de creatinina no sangue como forma de avaliação da toxicidade renal, resultando em ausência de informação sobre este desfecho para os medicamentos ENF, tipranavir (TPV) e darunavir (DRV) [24, 27-32, 34, 36-45].

DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática avaliou a apresentação de anormalidades laboratoriais graves consideradas como *proxy* de desfechos reconhecidamente relevantes em pessoas

vivendo com HIV/AIDS e que podem estar relacionados à TARV, tais como insuficiência renal, insuficiência hepática, pancreatite e manifestações cardiovasculares e encontrou insuficiência e seletividade das informações apresentadas. Observamos que os ECRs que avaliam novos ARV ainda apresentam as características dos estudos do início da era TARV, quando, diante de um cenário com elevada mortalidade associada ao HIV, o principal objetivo era preservar a vida dos pacientes, mesmo que em situações relacionadas à segurança da terapia antirretroviral ficassem relevadas a segundo plano.

A importância de caracterizar eventos não relacionados à AIDS como desfechos relevantes de ECR na terapia antirretroviral tais como eventos cardiovasculares, desfechos hepáticos e renais fora demonstrada pelo estudo *SMART* [46]. Subsequentemente, outros estudos tem demonstrado o impacto desses eventos na morbidade e mortalidade de indivíduos vivendo com HIV/AIDS [11, 16].

O estudo D:A:D seguiu prospectivamente 23.468 pacientes demonstrando aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) associado à TARV ($p < 0,001$). Após ajuste para fatores de risco, o RR por ano adicional de exposição à terapia antirretroviral no SMART foi de 1,26 [IC 95%: 1,12-1,41] [15]. Uma análise subsequente do estudo D:A:D demonstrou, entre os IPs, risco significativamente aumentado de IAM em indivíduos expostos ao indinavir (RR por ano adicional de 1,12 [IC 95%: 1,07-1,18]) e aos esquemas contendo lopinavir/ ritonavir (RR: 1,13 [IC 95%: 1,05 - 1,21]). Entre os medicamentos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), houve associação entre exposição cumulativa ao medicamento abacavir (RR 1,07 [IC 95%: 1,00-1,14]); exposição recente ao abacavir (RR 1,70 [IC 1,17-2,47]) e didanosina (RR 1,41 [IC 95%: 1,09-1,82]) [47].

Em nosso estudo, observamos que diversos ECRs não apresentaram informação sobre fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares, como valores séricos de triglicérides, LDL, colesterol total e hiperglicemia [24, 27-33], resultando na ausência de informação sobre estes desfechos para os medicamentos antagonistas do receptor CCR5 (vincriviroc e maraviroque).

Além disso, a informação sobre desfechos envolvidos em fatores de risco para doenças cardiovasculares para o medicamento darunavir/r (estudos TITAN e POWER) foi apresentada acima de limiar de frequência arbitrário [36, 40-42].

Quanto à avaliação de desfechos hepáticos, diversos estudos não apresentaram avaliação de pelo menos uma enzima marcadora da função hepática (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase ou fosfatase alcalina), incluindo todos os estudos que avaliaram o medicamento enfuvirtida [24, 28, 34, 48].

Uma avaliação das mortes relacionadas à insuficiência hepática no estudo DAD mostrou que esta se constituiu na causa mais frequente de mortes entre os eventos não relacionados à AIDS. Entre os indivíduos que apresentaram evento fatal, 16,9% eram infectados pelo vírus da hepatite B, 66,1% pelo vírus da hepatite C e 7,1% eram co-infectados pelos dois vírus [49].

Em estudo de coorte que avaliou 52.236 pessoas/ano de seguimento, em pacientes com contagens de células CD4 equivalente, a longa exposição à TARV foi associada com aumento no risco de morte por doenças relacionadas ao fígado. Segundo os autores, este achado pode estar relacionado à toxicidade da TARV, progressão da doença hepática devido à infecção pelos vírus da hepatite B ou C, entre outras causas [50].

Em estudos avaliando indivíduos em terapia inicial [16, 51], a TARV foi associada à diminuição do risco de ocorrência de desfechos relacionados à perda da função renal, embora a doença renal crônica tenha sido associada com regimes contendo tenofovir e IP/r [51]. Em que pese a relevância da avaliação da função renal e a ausência de estudos que avaliem este desfecho em populações de pacientes multiexperimentados, em nosso estudo apenas um quarto dos ECRs apresentou avaliação de creatinina plasmática graus 3 e 4.

Uma avaliação da incidência de pancreatite a partir de 20 estudos conduzidos pelo *Adult AIDS Clinical Trial Group* concluiu que o esquema contendo inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e a definição de pancreatite adotada pelo estudo (clínica e/ou laboratorialmente definida) podem ter impacto na incidência de pancreatite [52]. Em nosso estudo, um terço dos ECRs não apresentou resultados para desfechos relacionados à função pancreática.

Revisão sistemática que avaliou os desfechos de eficácia de esquemas ARVs utilizados para pacientes com infecção multirresistente utilizando EOB [54], observou que a enfuvirtida foi utilizada de modo não-randomizado em 11 dos dezesseis ECR originais como uma dos ARV pertencentes ao esquema EOB, sendo apenas realizada análise estratificada para o seu uso juntamente ao EOB [29-31, 33, 35, 37, 38, 40, 41, 43, 54]. Em outros dois, a enfuvirtida foi randomizada visto tratar-se do antirretroviral em investigação [24, 27]. Deste modo, é crível que o efeito da enfuvirtida permeie os desfechos de eficácia e segurança para um grande número de estudos que avaliou TARV em infecção multirresistente. Ainda assim, em nosso estudo observa-se grande lacuna na avaliação de desfechos laboratoriais graves para este medicamento.

Em nossa avaliação, não incluímos estudos de coorte e outros desenhos inicialmente não randomizados. Entretanto, como nosso objetivo foi avaliar os ECRs envolvidos na investigação científica de novos medicamentos como oportunidade de avaliação de desfechos de segurança relevantes, a avaliação de estudos com delineamentos diferentes de ECRs fugiu ao escopo deste estudo.

Associações importantes entre ARVs e eventos adversos relevantes foram apenas detectados em estudos pós-comercialização [47, 51], sobretudo em delineamentos observacionais. Em que pese o curto período de acompanhamento, tendo em vista o seguimento intensivo de populações bem caracterizadas, os ECRs mostram-se como grande oportunidade para a detecção e investigação de causalidade de desfechos laboratoriais que são *proxy* de eventos sabidamente relevantes [46, 55] em pessoas vivendo com HIV/AIDS e, após a publicação do estudo SMART [46], esforços adicionais deveriam ser despendidos para a avaliação de NAEs.

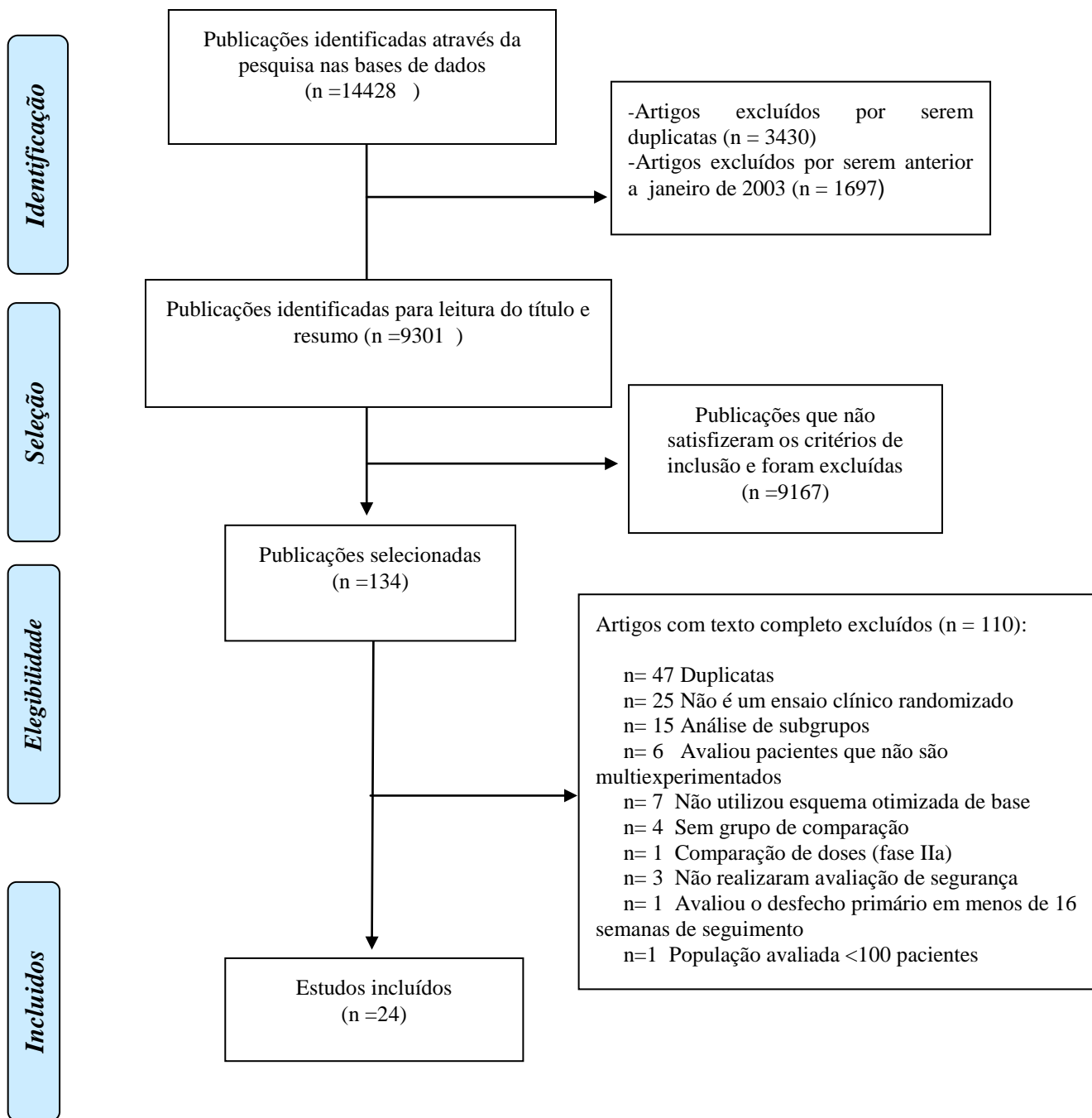


Figura 1- Fluxograma de seleção dos estudos

| Quadro 1 - Características dos estudos incluídos | | | | | | | | |
|--|------------------------------------|--|------|----------------|--|--------------------|----------------------|--|
| Medicamento | Classe Terapêutica | Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Ano | N ² | Intervenção/ controle | Tempo ³ | Desenho | Desfecho primário |
| | | | | | | (semanas) | | |
| ENF | Inibidor de fusão | TORO 1/O/[24] | 2003 | 501 | ENF + ENF + EOB/ EOB EOB/ EOB | 24 | S- III | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) |
| | | TORO 2/O/[27] | 2003 | 512 | | 24 | S- III | |
| | | TORO 1 e 2/E/ [34] | 2005 | 1013 | | 48 | S- III ^a | |
| | | TORO 1 e 2/E/[28] | 2007 | 1013 | | 96 | S- III ^b | Proporção de pacientes com < 400 cópias/ml |
| TPV/r | Inibidor da protease | RESIST 1 /O/[37] | 2006 | 630 | TPV/r + EOB/ IP/r + EOB | 24 | S- III | Proporção de pacientes com redução do HIV ?1 log10 cópias/ml |
| | | RESIST 2 /O/[38] | 2006 | 863 | | 24 | | |
| | | RESIST 1 e 2/E/[39] | | 1509 | | 48 | | |
| RAL | Inibidor da Integrase | MK-0518/O/[29] | 2007 | 179 | RAL + EOB/ placebo + EOB | 24 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) |
| | | BENCHMRK 1 e 2/O/[35] | 2008 | 703 | RAL + EOB/ placebo + EOB | 48 | S- III | Proporção de pacientes com < 400 cópias/ml do HIV |
| | | BENCHMRK 1 e 2/E/[56] | 2010 | 703 | | 96 | S- III | |
| | | BENCHMRK 1 e 2/E/[57] | 2013 | 703 | | 240 | S-III ^b | |
| DRV/r | Inibidor da protease | TITAN/O/[36] | 2007 | 604 | DRV/r + EOB/ LPV/r + EOB | 48 | NI-III | Proporção de pacientes com < 400 cópias/ml do HIV |
| | | POWER 1 /O/[40] | 2007 | 318 | DRV/r + EOB/ IP + EOB | 24 | S-IIb | Proporção de pacientes com redução do HIV ?1 log10 cópias/ml (TLOVR algoritmo) |
| | | POWER 2 /O/[41] | 2007 | 294 | | 24 | S-IIb | |
| | | POWER 1 e 2/E/[42] | 2007 | 674 | | 48 | S - IIb ^c | |
| ETR | ITRNN | TMC125-C223 /O/[30] | 2007 | 199 | ETR + EOB/ EOB | 24 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) |
| | | DUET 1/O/[54] | 2007 | 615 | ETR + DRV/r + EOB/ placebo + DRV/r+ EOB | 24 | S- III | Proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV (TLOVR algoritmo) |
| | | DUET 2/O/[43] | 2007 | 593 | | 24 | | |
| | | DUET 1 e 2/E/[44] | 2009 | 1208 | | 48 | | |
| | | DUET 1 e 2/E/[45] | 2010 | 1208 | | 96 | | |
| MVC | Antagonista do co-receptor CCR5 | A4001029/O/ [32] | 2009 | 190 | MVC + EOB/ EOB | 24 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) |
| | | MOTIVATE 1 e 2/O/[33] | 2008 | 1075 | MVC + EOB/ placebo + EOB | 48 | S-IIb | |
| VIC | Antagonista do co-receptor CCR5 | VICTOR- E1/O/[31] | 2010 | 116 | VIC + EOB/ placebo + EOB | 48 | S-IIb | Mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml) |
| DTG | Inibidor da Integrase | SAILING[58] | 2013 | 724 | DOL +placebo+ EOB/ RAL+placebo+EOB | 48 | NI - III | Proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV |

ENF – enfuvirtida; TPV – tipranavir; r -ritonavir; DAPD – amdoxovir; DRV – darunavir; LPV – lopinavir; ETR – etravirina; RAL – raltegravir; MVC – maraviroc; VIC – vicriviroc; IP – inibidor da protease; DTG - dolutegravir; O-

estudo original; E- estudo de extensão; S – superioridade; NI - não-inferioridade; III – estudo fase III; IIb – estudo fase IIb; EOB – esquema otimizado de base; TLOVR - *time to loss of virological response*; NC - não classificados; 1 Ano de publicação do estudo; 2 Número de pacientes randomizados pelo estudo; 3 Tempo para qual o estudo foi inicialmente delineado ^a"Reports Patients initially randomized to OB, meeting the criteria for protocol-defined virologic failure(VF) after week 8 and wishing to start ENF treatment, could receive ENF in conjunction with a revised OB (switch group). At week 48, any patients who were randomized to the control group, but who did not demonstrate protocol defined VF and wished to remain in the study, were required to switch. For this reason all analyses reported after week 48 refer to either the ENF group or the switch group"

^b "Patients and investigators were masked to treatment allocation until week 156, after which all patients were offered open-label raltegravir until week 240."

^c"After the primary 24-week efficacy analysis cutoff date (Feb 1, 2005), patients in the control PI arm continued their assigned treatment whereas all patients receiving darunavir-ritonavir were switched to darunavir-ritonavir 600/100 mg twice daily (two darunavir 300 mg tablets plus ritonavir 100 mg capsule per intake) for the longer-term, open-label phase of the randomised, controlled trials."

Quadro 2 - Características dos resultados de anormalidades laboratoriais apresentados pelos ECRs que avaliaram TARV em pacientes utilizando EOB.

| Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Análises segurança | Se houve ITTm, qual a definição? | Escala utilizada para classificar eventos adversos | Classificações de gravidade para anormalidades laboratoriais | Limiar para anormalidades laboratoriais | Expressão de anormalidades em tabelas por evento ou paciente |
|--|--------------------|--|---|--|---|--|
| TORO 1/O/[24] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo e realizaram uma medida plasmática de RNA-HIV-1 | DAIDS AE grading table [60] | NR | NA | NÃO ESTÁ CLARO |
| TORO 2/O/[27] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo e tiveram dados de seguimento para segurança | NR | NR | NA | NÃO ESTÁ CLARO |
| TORO 1 e 2/E/[34] | ITTm/PP | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table modificada pelo patrocinador [60] | NR | NA | PACIENTE |
| TORO 1 e 2/E/[28] | PP | NA | DAIDS AE grading table modificada [60] | NR | NA | NÃO ESTÁ CLARO |
| RESIST 1 /O/[37] | ITTm | Pacientes tratados | DAIDS AE grading table e <i>Common Toxicity Criteria</i> [61](níveis de colesterol total) | 3,4 | NA | PACIENTE |
| RESIST 2 /O/[38] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table [60] | 3,4 | NA | PACIENTE |
| RESIST 1 e 2/E/[39] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table [60] e <i>Common Toxicity Criteria</i> [61](níveis de colesterol total) | 3,4 | NA | EVENTO |
| MK-0518/O/[29] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | NR | NR | NA | EVENTO |
| BENCHMRK 1 e 2/O/[35] | ITTm | Pacientes tratados | DAIDS AE grading table [60] / <i>Common Toxicity Criteria toxicity criteria for adults</i> [61] | 3/4 | ≥2% | NÃO ESTÁ CLARO |

| Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Análises segurança | Se houve ITTm, qual a definição? | Escala utilizada para classificar eventos adversos | Classificações de gravidade para anormalidades laboratoriais | Limiar para anormalidades laboratoriais | Expressão de anormalidades em tabelas por evento ou paciente |
|--|--------------------|---|--|--|---|--|
| BENCHMRK 1 e 2/E/[56] | ITTm | Pacientes tratados | DAIDS AE grading table [60] | 3,4 | NA | PACIENTE |
| BENCHMRK 1 e 2/E/[57] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table [60] | 3,4 | NA | PACIENTE EVENTO |
| TITAN/O/[36] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table [60] | 2/3/4 | ≥2% | PACIENTE |
| POWER 1 /O/[40] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table [60] | 3/4 | ≥ 2% | NÃO ESTÁ CLARO |
| POWER 2 /O/[41] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table modificada [60] | 3/4 | ≥ 2% | NÃO ESTÁ CLARO |
| POWER 1 e 2/E/[42] | ITTm | Pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo, e apresentaram dados de baseline, pós-baseline e seguimento em segurança, independente do cumprimento do protocolo ou inelegibilidade | DAIDS AE grading table [60] | 3/4 | NR | PACIENTE |
| TMC125-C223 /O/[30] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo | DAIDS AE grading table[60] | 3/4 | NR | PACIENTE |
| DUET 1/O/[54] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo, independente do cumprimento do protocolo ou inelegibilidade | NR | 3/4 | ≥2% | PACIENTE |

| Estudo/ protocolo/ característica/ ref | Análises segurança | Se houve ITTm, qual a definição? | Escala utilizada para classificar eventos adversos | Classificações de gravidade para anormalidades laboratoriais | Limiar para anormalidades laboratoriais | Expressão de anormalidades em tabelas por evento ou paciente |
|--|--------------------|---|--|--|---|--|
| DUET 2/O/[43] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo, independente do cumprimento do protocolo. | NR | 3,4 | NA | NÃO ESTÁ CLARO |
| DUET 1 e 2/E/[44] | ITTm | Pacientes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo, independente do cumprimento do protocolo ou inelegibilidade | DAIDS AE grading table [60] | 2/3/4 | NA | PACIENTE |
| DUET 1 e 2/E/[45] | ITTm | Pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo, independente do cumprimento do protocolo ou inelegibilidade | DAIDS AE grading table[60] | 3/4 | NA | NÃO ESTÁ CLARO |
| A4001029/O/[32] | ITTm | Todos os pacientes que receberam >1 dose do medicamento em estudo independentemente do resultado do HIV-1, com metodologias idênticas àquelas usadas nos estudos MOTIVATE.de screening para tropismo | NR | 3*/4 | NA | PACIENTE |
| MOTIVATE 1 e 2/O/[33] | ITTm | Pacientes que receberam >1 dose do medicamento designado | DAIDS AE grading table[60] | 3/4 | NA | PACIENTE |
| VICTOR-E1/O/[31] | ITTm | Pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo (ITTm). | NR | NDA | NA | PACIENTE |
| SAILING/O/[58] | ITTm | A análise primária incluiu todos os participantes randomicamente designados , que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo, excluindo quatro participantes em um local, com violações nas boas práticas clínicas. | DAIDS AE grading table [60] | 3/4 | NA | NÃO ESTÁ CLARO |

* Somente desfechos hepáticos; NR - não relatado; NA - não se aplica.

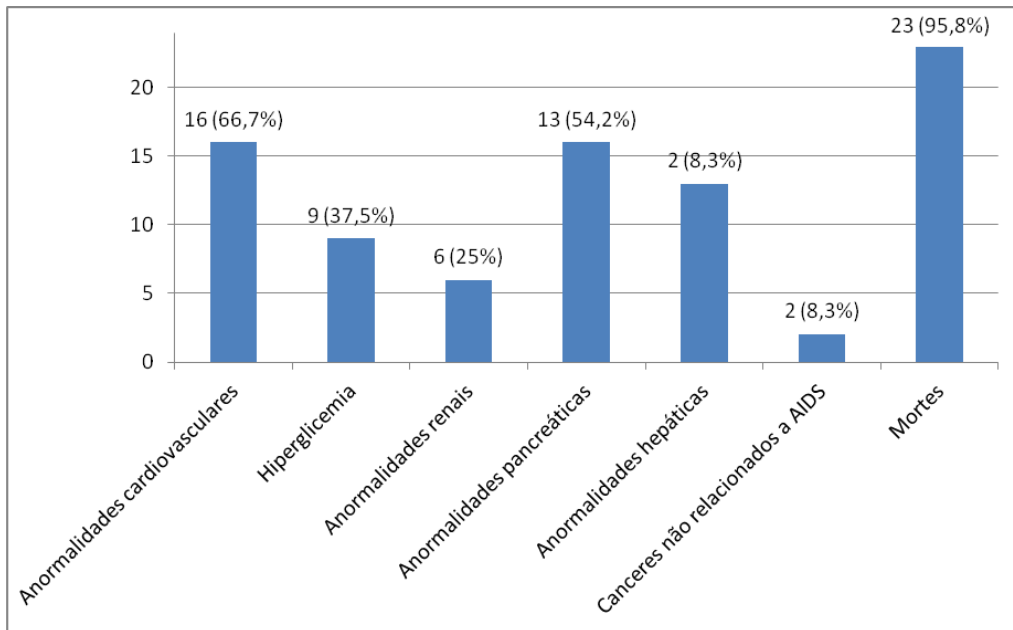
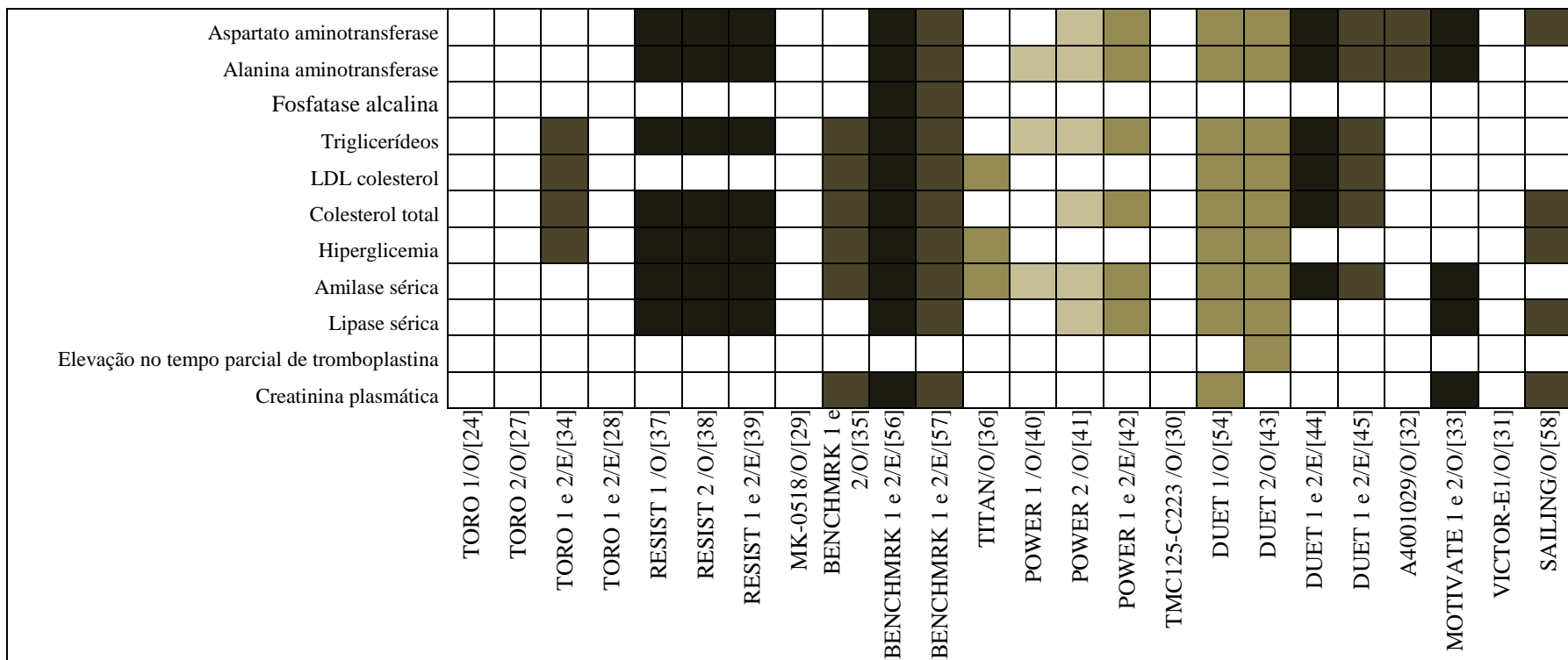


Figura 1 - Relato de anormalidades laboratoriais graus 3 e 4, mortes e câncer não relacionado à AIDS pelos ECRs que avaliaram TARV em pacientes utilizando EOB.



O- estudo original; E- estudo de extensão

Figura 2 - "Mapa de calor" de acordo com a adequação da informação sobre os desfechos laboratoriais apresentados pelos ECRs avaliados.

REFERÊNCIAS

1. Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Medicine* 2005,**6**:99-106.
2. Palella FJ, Jr., Baker Rk Fau - Moorman AC, Moorman Ac Fau - Chmiel JS, Chmiel Js Fau - Wood KC, Wood Kc Fau - Brooks JT, Brooks Jt Fau - Holmberg SD, *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS* 2006,**43**:27-34.
3. Lau B, Gange Sj Fau - Moore RD, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *JAIDS* 2007,**44**:179-187.
4. Palella Jr FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, *et al.* Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014,**28**:335-344.
5. Reisler RB, Han C Fau - Burman WJ, Burman Wj Fau - Tedaldi EM, Tedaldi Em Fau - Neaton JD, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *JAIDS* 2003,**34**:379-386.
6. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, *et al.* All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *International Journal of Epidemiology* 2011:1-13.
7. Neuhaus J, Angus B Fau - Kowalska JD, Kowalska Jd Fau - La Rosa A, La Rosa A Fau - Sampson J, Sampson J Fau - Wentworth D, Wentworth D Fau - Mocroft A, *et al.* Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS* 2010,**24**:697-706.
8. Anis AH, Nosyk B Fau - Sun H, Sun H Fau - Guh DP, Guh Dp Fau - Bansback N, Bansback N Fau - Li X, Li X Fau - Barnett PG, *et al.* Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. *JAIDS* 2009,**51**:631-639.
9. Kowalska JD, Reekie J Fau - Mocroft A, Mocroft A Fau - Reiss P, Reiss P Fau - Ledergerber B, Ledergerber B Fau - Gatell J, Gatell J Fau - d'Arminio Monforte A, *et al.* Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS* 2012,**26**:315-323.
10. Lewden C, May T Fau - Rosenthal E, Rosenthal E Fau - Burty C, Burty C Fau - Bonnet F, Bonnet F Fau - Costagliola D, Costagliola D Fau - Jougla E, *et al.* Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *JAIDS* 2008,**48**:590-598.

11. Mocroft A, Reiss P Fau - Gasiorowski J, Gasiorowski J Fau - Ledergerber B, Ledergerber B Fau - Kowalska J, Kowalska J Fau - Chiesi A, Chiesi A Fau - Gatell J, *et al.* Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *JAIDS* 2010,**55**:262-270.
12. U.S. Center for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992,**41**:1-19.
13. Lucero C, Torres B Fau - Leon A, Leon A Fau - Calvo M, Calvo M Fau - Leal L, Leal L Fau - Perez I, Perez I Fau - Plana M, *et al.* Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm³. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2013,**29**:1161-1167.
14. Hsu DC, Sereti I Fau - Ananworanich J, Ananworanich J. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. *AIDS Research and Therapy* 2013,**10**.
15. Friis-Moller N Fau - Sabin CA, Sabin Ca Fau - Weber R, Weber R Fau - d'Arminio Monforte A, d'Arminio Monforte A Fau - El-Sadr WM, El-Sadr Wm Fau - Reiss P, Reiss P Fau - Thiebaut R, *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2003,**349**:1993-2003.
16. Masia M, Padilla S Fau - Alvarez D, Alvarez D Fau - Lopez JC, Lopez Jc Fau - Santos I, Santos I Fau - Soriano V, Soriano V Fau - Hernandez-Quero J, *et al.* Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013, **27**: 181-189.
17. Belloso WH, Orellana Lc Fau - Grinsztejn B, Grinsztejn B Fau - Madero JS, Madero Js Fau - La Rosa A, La Rosa A Fau - Veloso VG, Veloso Vg Fau - Sanchez J, *et al.* Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. *HIV Medicine* 2010,**11**:554-564.
18. Zhang S, van Sighem A Fau - Kesselring A, Kesselring A Fau - Gras L, Gras L Fau - Smit C, Smit C Fau - Prins JM, Prins Jm Fau - Kauffmann R, *et al.* Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS diseases in patients on suppressive antiretroviral therapy. *JAIDS* 2012,**60**:265-272.
19. Ferry T, Raffi F Fau - Collin-Filleul F, Collin-Filleul F Fau - Dupon M, Dupon M Fau - Dellamonica P, Dellamonica P Fau - Waldner A, Waldner A Fau - Strady C, *et al.* Uncontrolled viral replication as a risk factor for non-AIDS severe clinical events in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS CO8) cohort study. *JAIDS* 2009,**51**:407-415.
20. U.S. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Disponível em: < <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> >. Acesso em 01 de agosto de 2015.
21. Chan-Tack KM, Struble KA, Morgensztejn N, Murray JS, Gulick R, Cheng B, *et al.* HIV clinical trial design for antiretroviral development: moving forward. *AIDS* 2008,**22**:2419-2427.

22. Lee FJ, Amin J, Fau - Carr A, Carr A. Limited reporting of major harms in studies of initial combination antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS* 2015,**29**:921-929.
23. Goldim JR. A Avaliação Ética da Investigação Científica de Novas Drogas: a Importância da Caracterização Adequada das Fases de Pesquisa. *Rev HCPA* 2007,**27**.
24. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003,**348**:2175-2185.
25. Valcesia M. Farmacovigilância y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. In: *Farmacología*: Universidad Nacional Del Nordeste – Facultad de Medicina; 2008.
26. Keyes KM, Fau - Galea S, Galea S. Current practices in teaching introductory epidemiology: how we got here, where to go. *American Journal of Epidemiology* 2014,**180**.
27. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003,**348**:2186-2195.
28. Reynes J, Arastéh K, Clotet B, Cohen C, Cooper DA, Delfraissy JF, *et al.* TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS* 2007,**21**:533-543.
29. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, *et al.* Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007,**369**:1261-1269.
30. Nadler JP, Berger DS, Blick G, Cimoch PJ, Cohen CJ, Greenberg RN, *et al.* Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS* 2007,**21**:F1-10.
31. Suleiman J, Zingman BS, Diaz RS, Madruga JV, DeJesus E, Slim J, *et al.* Vicriviroc in combination therapy with an optimized regimen for treatment-experienced subjects: 48-week results of the VICTOR-E1 phase 2 trial. *J Infect Dis* 2010,**201**:590-599.
32. Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, Clotet B, Clumeck N, Sullivan J, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009,**199**:1638-1647.
33. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, *et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:1429-1441.
34. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, *et al.* Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**40**:413-421.
35. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, *et al.* Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:339-354.

36. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham 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 randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007,**370**:49-58.
37. Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G, *et al.* Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 2006,**43**:1337-1346.
38. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, *et al.* Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis* 2006,**43**:1347-1356.
39. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, *et al.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006,**368**:466-475.
40. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, *et al.* Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007,**21**:395-402.
41. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, *et al.* Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS* 2007,**21**:F11-18.
42. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, *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 randomised trials. *Lancet* 2007,**369**:1169-1178.
43. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, *et al.* Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007,**370**:39-48.
44. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, *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**:2289-2300.
45. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, *et al.* Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010,**15**:1045-1052.
46. El-Sadr Wm Fau - Lundgren JD, Lundgren J Fau - Neaton JD, Neaton Jd Fau - Gordin F, Gordin F Fau - Abrams D, Abrams D Fau - Arduino RC, Arduino Rc Fau - Babiker A, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine* 2006,**355**:2283-2296.

47. Worm SW, Sabin C Fau - Weber R, Weber R Fau - Reiss P, Reiss P Fau - El-Sadr W, El-Sadr W Fau - Dabis F, Dabis F Fau - De Wit S, *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of Infectious Diseases* 2010,**201**:318-330.
48. Nelson M, Arastéh K, Clotet B, Cooper DA, Henry K, Katlama C, *et al.* Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**40**:404-412.
49. Weber R, Sabin Ca Fau - Friis-Moller N, Friis-Moller N Fau - Reiss P, Reiss P Fau - El-Sadr WM, El-Sadr Wm Fau - Kirk O, Kirk O Fau - Dabis F, *et al.* Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Archives of Internal Medicine* 2006,**166**:1632-1641.
50. Mocroft A, Soriano V Fau - Rockstroh J, Rockstroh J Fau - Reiss P, Reiss P Fau - Kirk O, Kirk O Fau - de Wit S, de Wit S Fau - Gatell J, *et al.* Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS* 2005,**19**:2117-2125.
51. Kalayjian RC, Lau B Fau - Mechekano RN, Mechekano Rn Fau - Crane HM, Crane Hm Fau - Rodriguez B, Rodriguez B Fau - Salata RA, Salata Ra Fau - Krishnasami Z, *et al.* Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012,**26**:1907-1915.
52. Reisler RB, Murphy RI Fau - Redfield RR, Redfield Rr Fau - Parker RA, Parker RA. Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**39**:159-66.
53. Mocellin LPS. Tratamento antirretroviral de pacientes multiexperimentados: revisão de uma década de terapia otimizada: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012:126p.
54. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, *et al.* Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007,**370**:29-38.
55. Lifson AR, Belloso Wh Fau - Davey RT, Davey Rt Fau - Duprez D, Duprez D Fau - Gatell JM, Gatell Jm Fau - Hoy JF, Hoy Jf Fau - Krum EA, *et al.* Development of diagnostic criteria for serious non-AIDS events in HIV clinical trials. *HIV Clinical Trials* 2010,**4**:205-219.
56. Steigbigel RT, Cooper DA, Tepler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, *et al.* Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:605-612.
57. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, *et al.* Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2013,**13**:587-596.

58. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013,**382**:700-708.
59. U.S. Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0. Disponível em: <http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtables.aspx>. Acesso em 27 de março de 2015.
60. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf> Acesso em 15 de abril de 2015.

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através de revisão sistemática da literatura científica, o presente trabalho buscou verificar em ECRs avaliando novos ARV envolvendo pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados utilizando EOB, a qualidade da informação sobre riscos.

Observamos insuficiência, seletividade e heterogeneidade da informação apresentada, fato evidenciado por alguns achados:

a) Nenhum dos estudos atendeu a todas as recomendações da extensão do CONSORT sobre riscos propostas;

b) Diversos estudos sequer apresentaram eventos adversos clínicos classificando-os como graves. Dentre os que apresentaram este tipo de informação, a maioria a apresentou acima de um determinado limiar;

c) Alguns estudos não citaram a escala padronizada de classificação de gravidade de eventos adversos utilizada, dificultando a interpretação dos achados e as comparação de resultados entre os estudos;

d) Nenhum estudo especificou de forma detalhada o modo da coleta da informação sobre segurança. Sabidamente, diferentes modos de coleta podem influenciar enormemente as frequências de EAs apresentadas;

e) Nenhum dos estudos relatou poder estatístico para a avaliação de EAs, impossibilitando a identificação de diferenças estatisticamente significativas sobre eventos adversos entre os grupos intervenção e controle;

f) Diversos estudos sequer apresentaram resultados sobre anormalidades laboratoriais graves que são *proxy* de NAEs sabidamente relevantes;

g) Sugere-se que o efeito do medicamento enfuvirtida permeie os desfechos de eficácia e segurança para um grande número de estudos que avaliou TARV em infecção multirresistente. Ainda assim, em nosso estudo observa-se grande lacuna na avaliação de desfechos laboratoriais graves para este medicamento;

h) Considerou-se que apenas um estudo apresentou discussão sobre riscos e benefícios, sugerindo persuasão do leitor em favor do medicamento teste.

Assim, num cenário em que: (1) foi superado o período em que o grau de toxicidade aceitável para os ARVs era superior ao de outros medicamentos; (2) a literatura evidencia NAEs com impacto significativo para pessoas vivendo com HIV/AIDS e o papel da TARV para a ocorrência destes eventos; (3) o seguimento intensivo nos ECRs proporciona a avaliação de causalidade de desfechos importantes cuja verificação é menos acurada em estudos de coorte e (4) tendo em vista as dificuldades para o desenvolvimento de ARVs que demonstrem superioridade aos existentes, especialistas propõem flexibilização em ECRs envolvendo estes medicamentos; a informação apresentada nos 24 ensaios clínicos avaliados não possibilita a sumarização e comparação das frequências de eventos adversos clínicos e anormalidades laboratoriais apresentadas, comprometendo a realização de revisões sistemáticas e metanálises envolvendo estes achados e, em última instância, o uso seguro e racional destes medicamentos.

10. ANEXOS

- a. Estratégia de busca
- b. Instrumento de coleta da informação sobre segurança nos ECRs

ESTRATÉGIA DE BUSCA

PUBMED (1966 a 13 maio de 2011)

| | | |
|---|----------|-------------------------|
| #17 Search (#16) AND #11 | 10:10:14 | 5384 |
| #18 Select 1000 document(s) | 10:06:58 | 1000 |
| #16 Search (#14) AND #15 | 09:52:45 | 11771 |
| #15 Search ((#8) OR #9) OR #10 | 09:51:50 | 482829 |
| #14 Search (#12) AND #13 | 09:50:44 | 65080 |
| #13 Search ((#5) OR #6) OR #7 | 09:46:21 | 273477 |
| #12 Search ((#1) OR #2) OR #3) OR #4 | 09:45:09 | 313409 |
| #11 Search randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) | 09:43:58 | 4324925 |
| #10 Search ("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure") | 09:42:58 | 3042 |
| #9 Search "Drug Resistance"[Mesh]OR(Resistance, Drug) | 09:40:24 | 308330 |
| #8 Search "Treatment Failure"[Mesh]OR(Failure, Treatment)OR(Failures, Treatment)OR(Treatment Failures) | 09:40:09 | 183502 |

- [#7](#) Search "Antiviral Agents"[Mesh:NoExp] OR (Agents, Antiviral 09:39:49 [263623](#))OR(Antiviral Drugs)OR(Drugs, Antiviral)OR(Antivirals)
- [#6](#) Search "Anti-Retroviral Agents"[Mesh]OR(Agents, Anti-Retroviral)OR(Anti 09:39:24 [57071](#) Retroviral Agents)OR(Antiretroviral Agents)OR(Agents, Antiretroviral)
- [#5](#) Search Antiretroviral Therapy, Highly Active"[Mesh]OR(Highly Active 09:37:00 [16888](#) Antiretroviral Therapy)OR(HAART)
- [#4](#) Search "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh]OR(Immunologic 09:36:28 [179956](#) Deficiency Syndrome, Acquired)OR(Acquired Immune Deficiency Syndrome)OR(Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)OR(Acquired Immuno Deficiency Syndrome)OR(Acquired Immuno-Deficiency Syndromes)OR(Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired)OR(Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired)OR(Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency)OR(Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency)OR(Immunodeficiency Syndrome, Acquired)OR(Acquired Immunodeficiency Syndromes)OR(Immunodeficiency Syndromes, Acquired)OR(Syndrome, Acquired Immunodeficiency)OR(Syndromes, Acquired Immunodeficiency)OR(AIDS)
- [#3](#) Search "HIV-1"[Mesh]OR(Immunodeficiency Virus Type 1, 09:35:56 [71011](#) Human)OR(Human Immunodeficiency Virus Type 1)OR(HIV-I)OR(Human immunodeficiency virus 1)
- [#2](#) Search "HIV Infections"[Mesh]OR(HIV Infection)OR(Infection, 09:35:30 [219837](#) HIV)OR(Infections, HIV)OR(HTLV-III-LAV Infections)OR(HTLV III LAV Infections)OR(HTLV-III-LAV Infection)OR(Infection, HTLV-III-LAV)OR(Infections, HTLV-III-LAV)OR(T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human)OR(T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human)OR(HTLV-III Infections)OR(HTLV III Infections)OR(HTLV-III Infection)OR(Infection, HTLV-III)OR(Infections, HTLV-III)

#1 Search "HIV"[Mesh]OR(Viruses, Human Immunodeficiency)OR(AIDS 09:35:03 [239803](#)
 Virus)OR(AIDS Viruses)OR(Virus, AIDS)OR(Viruses, AIDS)OR(HTLV-III)OR(Human Immunodeficiency Virus)OR(Human Immunodeficiency Viruses)OR(Human T Cell Lymphotropic Virus Type III)OR(Human T Lymphotropic Virus Type III)OR(Human T-Cell Leukemia Virus Type III)OR(Human T Cell Leukemia Virus Type III)OR(Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III)OR(Human T-Lymphotropic Virus Type III)OR(Immunodeficiency Virus, Human)OR(Immunodeficiency Viruses, Human)OR(LAV-HTLV-III)OR(Lymphadenopathy-Associated Virus)OR(Lymphadenopathy Associated Virus)OR(Lymphadenopathy-Associated Viruses)OR(Virus, Lymphadenopathy-Associated)OR(Viruses, Lymphadenopathy-Associated)OR(Virus, Human Immunodeficiency)OR(Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)OR(Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus)

EMBASE (1966 a 13 maio de 2011)

Search Query

Results

| | |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> #19 #16 AND #18 | 2,404 |
| <input type="checkbox"/> #18 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/syn OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (mask* OR 'blind'/syn)) OR 'placebo'/exp OR placebo* OR random* OR 'crossover procedure'/syn NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp) AND [embase]/lim | |
| <input type="checkbox"/> #16 #14 AND #15 | 7,852 |
| <input type="checkbox"/> #15 #12 AND #13 | 74,515 |
| <input type="checkbox"/> #14 #8 OR #9 OR #10 | 183,950 |
| <input type="checkbox"/> #13 #5 OR #6 OR #7 | 444,840 |
| <input type="checkbox"/> #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 219,825 |
| <input type="checkbox"/> #10 'rescue therapy' OR 'rescue treatment' OR 'therapeutic failure' AND [embase]/lim | 3,528 |
| <input type="checkbox"/> #9 'drug resistance'/exp AND [embase]/lim | 128,169 |
| <input type="checkbox"/> #8 'treatment failure'/exp AND [embase]/lim | 56,884 |
| <input type="checkbox"/> #7 'antivirus agent'/exp AND [embase]/lim | 441,842 |

| | | |
|--------------------------|--|---------|
| <input type="checkbox"/> | #6 'antiretrovirus agent'/exp AND [embase]/lim | 94,507 |
| <input type="checkbox"/> | #5 'highly active antiretroviral therapy'/exp AND [embase]/lim | 19,022 |
| <input type="checkbox"/> | #4 'acquired immune deficiency syndrome'/exp AND [embase]/lim | 77,108 |
| <input type="checkbox"/> | #3 'human immunodeficiency virus 1'/exp AND [embase]/lim | 47,716 |
| <input type="checkbox"/> | #2 'human immunodeficiency virus infection'/exp AND [embase]/lim | 177,874 |
| <input type="checkbox"/> | #1 'human immunodeficiency virus'/exp AND [embase]/lim | 92,204 |

CENTRAL (até 13 maio 2011)

Current Search History

| ID | Search | Hits |
|-----|--|------|
| #1 | MeSH descriptor HIV explode all trees | 2104 |
| #2 | MeSH descriptor HIV Infections explode all trees | 6562 |
| #3 | MeSH descriptor HIV-1 explode all trees | 1836 |
| #4 | MeSH descriptor Acquired Immunodeficiency Syndrome explode all trees | 1162 |
| #5 | MeSH descriptor Antiretroviral Therapy, Highly Active explode all trees | 797 |
| #6 | MeSH descriptor Anti-Retroviral Agents explode all trees | 3242 |
| #7 | MeSH descriptor Antiviral Agents, this term only | 2800 |
| #8 | MeSH descriptor Treatment Failure explode all trees | 2347 |
| #9 | MeSH descriptor Drug Resistance explode all trees | 5121 |
| #10 | ("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure"):ti,ab,kw | 477 |
| #11 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) | 5546 |
| #12 | (#5 OR #6 OR #7) | 4965 |
| #13 | (#8 OR #9 OR #10) | 7014 |
| #14 | (#11 AND #12 AND #13) | 432 |

LILACS

(HIV OR VIH OR "HIV Infections" OR Infecciones por HIV" OR "infecções por HIV" OR "HIV-1 OR "VIH-1" OR "Acquired immunodeficiency syndrome" OR "síndrome de imunodeficiência adquirida" OR AIDS OR SIDA)

("anti-HIV agents" OR "agents anti VIH" OR "Agentes anti-HIV" OR "Antiretroviral therapy highly active" OR "Terapia antirretroviral altamente activa" OR "Terapia anti-retroviral de alta atividade" OR HAART OR "Antiviral agents" OR "Agentes antivirales" OR Antivirais OR "Agentes antivirais")

("treatment failure" OR "Insuficiencia del tratamiento" OR "Falha de tratamento" OR "Drug resistance" OR "Resistencia a medicamentos" OR "Resistencia a drogas" OR "Resistencia a farmacos" OR "Resistencia medicamentosa")

(HIV OR VIH OR "HIV Infections" OR Infecciones por HIV" OR "infecções por HIV" OR "HIV-1 OR "VIH-1" OR "Acquired immunodeficiency syndrome" OR "síndrome de imunodeficiência adquirida" OR AIDS OR SIDA) ("anti-HIV agents" OR "agents anti VIH" OR "Agentes anti-HIV" OR "Antiretroviral therapy highly active" OR "Terapia antirretroviral altamente activa" OR "Terapia anti-retroviral de alta atividade" OR HAART OR "Antiviral agents" OR "Agentes antivirales" OR Antivirais OR "Agentes antivirais") ("treatment failure" OR "Insuficiencia del tratamiento" OR "Falha de tratamento" OR "Drug resistance" OR "Resistencia a medicamentos" OR "Resistencia a drogas" OR "Resistencia a farmacos" OR "Resistencia medicamentosa")

SCOPUS (até 6 de junho de 2011)

| | | | |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> 17 | #16 AND #11 | 6 Jun 2011 | 4.386 Scopus |
| <input type="checkbox"/> 16 | #14 AND #15 | 6 Jun 2011 | 12.835 Scopus |
| <input type="checkbox"/> 15 | #8 OR #9 OR #10 | 6 Jun 2011 | 654.104 Scopus |
| <input type="checkbox"/> 14 | #12 AND #13 | 6 Jun 2011 | 55.504 Scopus |
| <input type="checkbox"/> 13 | #5 OR #6 OR #7 | 6 Jun 2011 | 111.286 Scopus |

| | | | | |
|--------------------------|---|-------------|------------------|--------|
| <input type="checkbox"/> | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 6 Jun 2011 | 409.725 | Scopus |
| 12 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | ((TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("placebo"))) OR (TITLE-ABS-KEY(random*)) | 6 Jun 2011 | 1.886.736 | Scopus |
| 11 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | TITLE-ABS-KEY(("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure")) | 23 May 2011 | 4.440 | Scopus |
| 10 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("Drug Resistance") OR TITLE-ABS-KEY(resistance, drug) | 23 May 2011 | 345.963 | Scopus |
| 9 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("Treatment Failure") OR TITLE-ABS-KEY((failure, treatment) OR (failures, treatment) OR (treatment failures)) | 23 May 2011 | 323.096 | Scopus |
| 8 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("Antiviral Agents") OR TITLE-ABS-KEY((agents, antiviral) OR (antiviral drugs) OR (drugs, antiviral) OR (antivirals)) | 23 May 2011 | 78.459 | Scopus |
| 7 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("Anti-Retroviral Agents") OR TITLE-ABS-KEY((agents, anti-retroviral) OR (anti retroviral agents) OR (antiretroviral agents) OR (agents, antiretroviral)) | 23 May 2011 | 31.428 | Scopus |
| 6 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("Antiretroviral Therapy, Highly Active") OR TITLE-ABS-KEY((highly active antiretroviral therapy) OR (haart)) | 23 May 2011 | 25.866 | Scopus |
| 5 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("Acquired Immunodeficiency Syndrome") OR TITLE-ABS-KEY((immunologic deficiency syndrome, acquired) OR (acquired immune deficiency syndrome) OR (acquired immuno-deficiency syndrome) OR (acquired immuno-deficiency syndromes) OR (immuno-deficiency syndrome, acquired) OR (immuno-deficiency syndromes, acquired) OR (syndrome, acquired immuno-deficiency) OR (syndromes, acquired immuno-deficiency) OR (immunodeficiency syndrome, acquired) OR (acquired immunodeficiency syndromes) OR (immunodeficiency syndromes, acquired) OR (syndrome, acquired immunodeficiency) OR (syndromes, acquired immunodeficiency) OR (aids)) | 23 May 2011 | 243.607 | Scopus |
| 4 | | | | |
| <input type="checkbox"/> | INDEXTERMS("HIV-1") OR TITLE-ABS-KEY((immunodeficiency virus TYPE 1, human) OR (human immunodeficiency virus TYPE 1) OR (hiv-i) OR (human immunodeficiency virus 1)) | 24 May 2011 | 118.573 | Scopus |
| 3 | | | | |

- 2 INDEXTERMS("HIV Infections") OR TITLE-ABS-KEY((hiv infection) OR (infection, hiv) OR (infections, hiv) OR (htlv-iii-lav infections) OR (htlv iii lav infections) OR (htlv-iii-lav infection) OR (infection, htlv-iii-lav) OR (infections, htlv-iii-lav) OR (t-lymphotropic virus TYPE iii infections, human) OR (t-lymphotropic virus TYPE iii infections, human) OR (htlv-iii infections) OR (htlv iii infections) OR (htlv-iii infection) OR (infection, htlv-iii) OR (infections, htlv-iii)) 24 May 2011 197.559 Scopus
- 1 INDEXTERMS("HIV") OR TITLE-ABS-KEY((viruses, human immunodeficiency) OR (aids virus) OR (aids viruses) OR (virus, aids) OR (viruses, aids) OR (htlv-iii) OR (human immunodeficiency virus) OR (human immunodeficiency viruses) OR (human t cell lymphotropic virus TYPE iii) OR (human t lymphotropic virus TYPE iii) OR (human t-cell leukemia virus TYPE iii) OR (human t cell leukemia virus TYPE iii) OR (human t-cell lymphotropic virus TYPE iii) OR (human t-lymphotropic virus TYPE iii) OR (immunodeficiency virus, human) OR (immunodeficiency viruses, human) OR (lav-htlv-iii) OR (lymphadenopathy-associated virus) OR (lymphadenopathy associated virus) OR (lymphadenopathy-associated viruses) OR (virus, lymphadenopathy-associated) OR (viruses, lymphadenopathy-associated) OR (virus, human immunodeficiency) OR (acquired immune deficiency syndrome virus) OR (acquired immunodeficiency syndrome virus)) 24 May 2011 276.304 Scopus

WEB OF KNOWLEDGE (até 19.05.11)

- # 17 **548** #16 AND #11
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 16 **1,245** #15 AND #14
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 15 **45,991** #10 OR #9 OR #8
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 14 **13,671** #13 AND #12
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 13 **19,696** #7 OR #6 OR #5
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 12 **>100,000** #4 OR #3 OR #2 OR #1
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 11 **>100,000** TS= ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized controlled trials" OR "random allocation" OR "double-blind method" OR "single-blind method" OR "clinical trial" OR "clinical trials" OR "clinical trial" OR "placebos" OR placebo* OR random* OR "research design" OR "comparative study" OR "evaluation studies as topic" OR "follow-up studies" OR "prospective studies" OR control* OR prospective* OR volunteer*) OR TS= ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind*))
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 10 **2,925** TS= ("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 9 **33,292** TS= ("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 8 **11,134** TS= ("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years

- # 7 **7,637** TS= ("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 6 **1,276** TS= ("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 5 **11,120** TS= ("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 4 **>100,000** TS= ("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 3 **73,908** TS= ("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-1" OR "Human immunodeficiency virus 1")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 2 **45,862** TS= ("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR "Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years
- # 1 **>100,000** TS= ("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years

Tópico: (("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus"))
Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014

ATUALIZAÇÃO DA BUSCA- RS_HIV

23/05/2013 a 08/09/2014

PUBMED

| Search | Query | Items found |
|---------------------|--|---------------------|
| #15 | Search (((((((((((("HIV"[Mesh] OR (Viruses, Human Immunodeficiency) OR (AIDS Virus) OR (AIDS Viruses) OR (Virus, AIDS) OR (Viruses, AIDS) OR (HTLV-III) OR (Human Immunodeficiency Virus) OR (Human Immunodeficiency Viruses) OR (Human T Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Lymphotropic Virus Type III) OR (Immunodeficiency Virus, Human) OR (Immunodeficiency Viruses, Human) OR (LAV-HTLV-III) OR (Lymphadenopathy-Associated Virus) OR (Lymphadenopathy Associated Virus) OR (Lymphadenopathy-Associated Viruses) OR (Virus, Lymphadenopathy-Associated) OR (Viruses, Lymphadenopathy-Associated) OR (Virus, Human Immunodeficiency) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("HIV Infections"[Mesh] OR (HIV Infection)OR(Infection, HIV) OR (Infections, HIV)OR(HTLV-III-LAV Infections) OR (HTLV III LAV Infections) OR (HTLV-III-LAV Infection) OR (Infection, HTLV-III-LAV) OR (Infections, HTLV-III-LAV) OR (T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (HTLV-III Infections) OR (HTLV III Infections) OR (HTLV-III Infection) OR (Infection, HTLV-III) OR (Infections, HTLV-III) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("HIV-1"[Mesh]OR(Immunodeficiency Virus Type 1, Human) OR (Human Immunodeficiency Virus Type 1) O R(HIV-I) OR (Human immunodeficiency virus 1) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)OR(Acquired Immuno Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Syndromes, | 270 |

| | | |
|----------------------------|--|----------------------------|
| | <p>Acquired Immuno-Deficiency) OR (Immunodeficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immunodeficiency Syndromes) OR (Immunodeficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency) OR (AIDS) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND (((("Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Retroviral) OR (Anti Retroviral Agents) OR (Antiretroviral Agents) OR (Agents, Antiretroviral) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ((("Antiviral Agents"[Mesh:NoExp] OR (Agents, Antiviral)OR(Antiviral Drugs) OR (Drugs, Antiviral) OR (Antivirals)) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND (((("Treatment Failure"[Mesh] OR (Failure, Treatment) OR (Failures, Treatment)OR(Treatment Failures) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("Drug Resistance"[Mesh]OR(Resistance, Drug) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR (((("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure")) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08</p> | |
| <p>#14</p> | <p>Search (((((((("HIV"[Mesh] OR (Viruses, Human Immunodeficiency) OR (AIDS Virus) OR (AIDS Viruses) OR (Virus, AIDS) OR (Viruses, AIDS) OR (HTLV-III)OR(Human Immunodeficiency Virus) OR (Human Immunodeficiency Viruses) OR (Human T Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Lymphotropic Virus Type III) OR (Immunodeficiency Virus, Human) OR (Immunodeficiency Viruses, Human) OR (LAV-HTLV-III) OR (Lymphadenopathy-Associated Virus) OR (Lymphadenopathy Associated Virus) OR (Lymphadenopathy-Associated Viruses) OR (Virus, Lymphadenopathy-Associated) OR (Viruses, Lymphadenopathy-Associated) OR (Virus, Human Immunodeficiency) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("HIV Infections"[Mesh] OR (HIV Infection) OR (Infection, HIV) OR (Infections, HIV) OR (HTLV-III-LAV Infections) OR (HTLV III LAV Infections) OR (HTLV-III-LAV Infection) OR (Infection, HTLV-III-LAV) OR (Infections, HTLV-III-LAV) OR (T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (HTLV-III Infections) OR (HTLV III Infections) OR (HTLV-III Infection) OR (Infection, HTLV-III) OR (Infections, HTLV-III) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("HIV-1"[Mesh] OR (Immunodeficiency Virus Type 1, Human) OR (Human Immunodeficiency Virus Type 1) OR (HIV-I) OR (Human immunodeficiency virus 1) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired</p> | <p>623</p> |

| | | |
|---------------------|---|-----------------------|
| | Immuno-Deficiency) OR (Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Immunodeficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immunodeficiency Syndromes) OR (Immunodeficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency) OR (AIDS) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND (((("Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Retroviral) OR (Anti Retroviral Agents) OR (Antiretroviral Agents) OR (Agents, Antiretroviral) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR (("Antiviral Agents"[Mesh:NoExp] OR (Agents, Antiviral)OR(Antiviral Drugs)OR(Drugs, Antiviral)OR(Antivirals)) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND (((("Treatment Failure"[Mesh]OR(Failure, Treatment)OR(Failures, Treatment)OR(Treatment Failures) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("Drug Resistance"[Mesh]OR(Resistance, Drug) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR (((("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure")) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat])) Filters:Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | |
| #13 | Search (((("Treatment Failure"[Mesh] OR (Failure, Treatment) OR (Failures, Treatment) OR (Treatment Failures) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("Drug Resistance"[Mesh]OR(Resistance, Drug) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR (((("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure")) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 36975 |
| #12 | Search (("Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Retroviral) OR (Anti Retroviral Agents) OR (Antiretroviral Agents) OR (Agents, Antiretroviral) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR (((("Antiviral Agents"[Mesh:NoExp] OR (Agents, Antiviral) OR (Antiviral Drugs) OR (Drugs, Antiviral) OR (Antivirals)) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 11810 |
| #11 | Search (((("HIV"[Mesh] OR (Viruses, Human Immunodeficiency) OR (AIDS Virus) OR (AIDS Viruses) OR (Virus, AIDS) OR (Viruses, AIDS) OR (HTLV-III) OR (Human Immunodeficiency Virus) OR (Human Immunodeficiency Viruses) OR (Human T Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Lymphotropic Virus Type III) OR (Immunodeficiency Virus, Human) OR (Immunodeficiency Viruses, Human) OR (LAV-HTLV-III) OR (Lymphadenopathy-Associated Virus) OR (Lymphadenopathy Associated Virus) OR (Lymphadenopathy-Associated Viruses) OR (Virus, Lymphadenopathy-Associated) OR (Viruses, Lymphadenopathy-Associated) OR (Virus, Human Immunodeficiency) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("HIV Infections"[Mesh] OR (HIV Infection) OR (Infection, HIV) OR (Infections, HIV) OR (HTLV-III-LAV Infections) OR (HTLV III LAV Infections) OR (HTLV-III-LAV Infection)OR(Infection, HTLV-III-LAV) OR (Infections, HTLV-III-LAV) OR (T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (HTLV-III Infections) OR (HTLV III Infections) OR (HTLV-III Infection) OR (Infection, HTLV-III) OR (Infections, HTLV-III) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("HIV-1"[Mesh] OR (Immunodeficiency Virus Type 1, Human) OR (Human Immunodeficiency Virus Type 1) OR (HIV-I) OR (Human immunodeficiency virus 1) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat]))) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired) OR | 23712 |

| | | |
|---------------------|--|------------------------|
| | (Acquired Immune Deficiency Syndrome)OR(Acquired Immuno-Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Immunodeficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immunodeficiency Syndromes) OR (Immunodeficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency) OR (AIDS) AND ("2013/05/23"[PDat] : "2014/09/08"[PDat])) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | |
| #10 | Search randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 381188 |
| #9 | Search ("rescue therapy") OR ("rescue treatment") OR ("therapeutic failure") Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 468 |
| #8 | Search "Drug Resistance"[Mesh] OR (Resistance, Drug) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 20019 |
| #7 | Search "Treatment Failure"[Mesh] OR (Failure, Treatment) OR (Failures, Treatment) OR (Treatment Failures)Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 17541 |
| #6 | Search "Antiviral Agents"[Mesh:NoExp] OR (Agents, Antiviral) OR (Antiviral Drugs) OR (Drugs, Antiviral) OR (Antivirals) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 11576 |
| #5 | Search "Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Retroviral) OR (Anti Retroviral Agents) OR (Antiretroviral Agents) OR (Agents, Antiretroviral) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 2987 |
| #4 | Search "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Immunodeficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immunodeficiency Syndromes) OR (Immunodeficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency) OR (AIDS) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 11298 |
| #3 | Search "HIV-1"[Mesh] OR (Immunodeficiency Virus Type 1, Human) OR (Human Immunodeficiency Virus Type 1) OR (HIV-I) OR (Human immunodeficiency virus 1) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 4914 |
| #2 | Search "HIV Infections"[Mesh] OR (HIV Infection) OR (Infection, HIV) OR (Infections, HIV) OR (HTLV-III-LAV Infections) OR (HTLV III LAV Infections) OR (HTLV-III-LAV Infection) OR (Infection, HTLV-III-LAV) OR (Infections, HTLV-III-LAV) OR (T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human) OR (HTLV-III Infections) OR | 12676 |

| | | |
|----|---|-----------------------|
| | (HTLV III Infections) OR (HTLV-III Infection) OR (Infection, HTLV-III) OR (Infections, HTLV-III) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | |
| #1 | Search "HIV"[Mesh] OR (Viruses, Human Immunodeficiency) OR (AIDS Virus) OR (AIDS Viruses) OR (Virus, AIDS) OR (Viruses, AIDS) OR (HTLV-III) OR (Human Immunodeficiency Virus) OR (Human Immunodeficiency Viruses) OR (Human T Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T Cell Leukemia Virus Type III) OR (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III) OR (Human T-Lymphotropic Virus Type III) OR (Immunodeficiency Virus, Human) OR (Immunodeficiency Viruses, Human) OR (LAV-HTLV-III) OR (Lymphadenopathy-Associated Virus) OR (Lymphadenopathy Associated Virus) OR (Lymphadenopathy-Associated Viruses) OR (Virus, Lymphadenopathy-Associated) OR (Viruses, Lymphadenopathy-Associated) OR (Virus, Human Immunodeficiency) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) Filters: Publication date from 2013/05/23 to 2014/09/08 | 20747 |

COCHRANE LIBRARY

- #1 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees 2607
- #2 MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees 8016
- #3 MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees 2257
- #4 MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees 1214
- #5 MeSH descriptor: [Anti-Retroviral Agents] explode all trees 3309
- #6 MeSH descriptor: [Antiviral Agents] explode all trees 6575
- #7 MeSH descriptor: [Antiretroviral Therapy, Highly Active] explode all trees 1032
- #8 MeSH descriptor: [Treatment Failure] explode all trees 2783
- #9 MeSH descriptor: [Drug Resistance] explode all trees 6246
- #10 ("rescue therapy") or ("rescue treatment") or ("therapeutic failure"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 710
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 8140
- #12 #5 or #6 or #7 6947
- #13 #8 or #9 or #10 9456
- #14 #12 and #13 790
- #15 #14 and #11 Publication Year from 2013 to 2014 32

Trlals = 21

All Results (32)

- Cochrane Reviews (1)
- All Review Protocol
- Other Reviews (5) Trials (21) Methods Studies (0) Technology Assessments
- Economic Evaluations (5) Cochrane Groups (0)

LILACS

("anti-HIV agents" OR "agents anti VIH" OR "Agentes anti-HIV" OR "Antiretroviral therapy highly active" OR "TARV altamente activa" OR "Terapia anti-retroviral de alta atividade" OR HAART OR "Antiviral agents" OR "Agentes antivirales" OR Antivirais OR "Agentes antivirais") (HIV OR VIH OR "HIV Infections" OR Infecciones por HIV" OR "infecções por HIV" OR "HIV-1 OR "VIH-1" OR "Acquired immunodeficiency syndrome" OR "síndrome de imunodeficiencia adquirida" OR AIDS OR SIDA) = 8 ref.

EMBASE

#17

#15 AND #16

[224](#)

[181,459](#)

#16

'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR 'randomization'/exp OR 'randomization' OR 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' OR 'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/syn OR 'clinical trial' OR (singl*OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (mask* OR 'blind'/syn OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR placebo* OR random* OR 'crossover procedure'/syn OR 'crossover procedure'NOT ('animal'/exp OR 'animal' NOT ('human'/exp OR 'human')) AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd

[999](#)

#15

#11 AND #14

[2,855](#)

#14

#12 AND #13

[25,468](#)

#13

#8 OR #9 OR #10

[72,316](#)

#12

#5 OR #6 OR #7

[26,745](#)

#11

#1 OR #2 OR #3 OR #4

[1,025](#)

#10

'rescue therapy' OR 'rescue treatment' OR 'therapeutic failure' AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd

| | | |
|----|--|------------------------|
| #9 | 'drug resistance'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 15,528 |
| #8 | 'treatment failure'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 9,690 |
| #7 | 'antivirus agent'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 71,195 |
| #6 | 'antiretrovirus agent'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 12,732 |
| #5 | 'highly active antiretroviral therapy'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 3,148 |
| #4 | 'acquired immune deficiency syndrome'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 5,627 |
| #3 | 'human immunodeficiency virus 1'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 3,011 |
| #2 | 'human immunodeficiency virus infection'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 18,786 |
| #1 | 'human immunodeficiency virus'/exp AND [embase]/lim AND [23-5-2013]/sd NOT [8-9-2014]/sd | 14,690 |

Scopus

18 - History Search Terms(((TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY ("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY ("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY ("placebo"))) OR (TITLE-ABS-KEY ("random*"))) AND (((("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human

T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")) OR (("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR " Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III")) OR (("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-1" OR "Human immunodeficiency virus 1")) OR (("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired")) AND ((("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART")) OR (("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral")) OR (("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals")))) AND ((("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")) OR (("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")) OR (("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure")))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013))

[583](#)

17 - History Search Terms(((TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY ("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY ("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY ("placebo"))) OR (TITLE-ABS-KEY (random*))) AND ((((("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")) OR (("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR " Infection, HTLV-

III" OR "Infections, HTLV-III")) OR (("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-I" OR "Human immunodeficiency virus 1")) OR (("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS")) AND (("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART")) OR (("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral")) OR (("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals"))) AND (("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")) OR (("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")) OR (("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure"))))

6.025

16 - History Search Terms(((("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")) OR (("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR " Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III")) OR (("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-I" OR "Human immunodeficiency virus 1")) OR (("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS"))) AND ((("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART")) OR (("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral")) OR (("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals")))) AND ((("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")) OR (("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")) OR (("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure"))))

Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")) OR (("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")) OR (("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure")))

22,528

15 - History Search Terms(("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")) OR (("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")) OR (("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure")))

458,630

14 - History Search Terms((("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")) OR (("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR " Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III")) OR (("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-I" OR "Human immunodeficiency virus 1")) OR (("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS"))) AND ((("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART")) OR (("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral")) OR (("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals")))

108,080

13 - ("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART") OR ("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral") OR ("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals")

164,482

12 - (("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")) OR (("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR "Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III")) OR (("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-1" OR "Human immunodeficiency virus 1")) OR (("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS"))

1,057,691

11 - ((TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial") OR TITLE-ABS-KEY("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY("placebo")) OR (TITLE-ABS-KEY(random*)))

2,379,766

10 - ("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure")

15,958

9 - ("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug")

328,265

8 - ("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")

135,621

7 - ("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals")

93,790

6 - ("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral")

22,301

5 - ("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART")

69,647

4 - ("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS")

656,020

3 - ("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-I" OR "Human immunodeficiency virus 1")

343,046

2 - ("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR "Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III")

260,185

1 - ("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus")

793,723

| | | Web of Science |
|------|-------------------------|---|
| # 17 | 52 | #16 AND #11 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 16 | 155 | #14 AND #15 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 15 | 9.109 | #10 OR #9 OR #8 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 14 | 1.556 | #12 AND #13 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 13 | 2.849 | #7 OR #6 OR #5 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 12 | 30.480 | #4 OR #3 OR #2 OR #1 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 11 | 585.996 | Tópico: ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized controlled trials" OR "random allocation" OR "double-blind method" OR "single-blind method" OR "clinical trial" OR "clinical trials" OR "clinical trial" OR "placebos" OR placebo* OR random* OR "research design" OR "comparative study" OR "evaluation studies as topic" OR "follow-up studies" OR "prospective studies" OR control* OR prospective* OR volunteer*) OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind*) <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 10 | 533 | Tópico: ("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 9 | 6.815 | Tópico: ("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |

| | | |
|-----|------------------------|---|
| # 8 | 2.057 | Tópico: ("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures")) <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 7 | 1.527 | Tópico: ("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 6 | 125 | Tópico: ("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 5 | 1.221 | Tópico: ("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 4 | 10.230 | Tópico: ("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency" OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired" OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency" OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency" OR "AIDS")) <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 3 | 7.422 | Tópico: ("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-I" OR "Human immunodeficiency virus 1")) <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 2 | 4.935 | Tópico: ("HIV Infections" OR "HIV Infection" OR "Infection, HIV" OR "Infections, HIV" OR "HTLV-III-LAV Infections" OR "HTLV III LAV Infections" OR "HTLV-III-LAV Infection" OR "Infection, HTLV-III-LAV" OR "Infections, HTLV-III-LAV" OR "T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human" OR "HTLV-III Infections" OR "HTLV III Infections" OR "HTLV-III Infection" OR "Infection, HTLV-III" OR "Infections, HTLV-III") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |
| # 1 | 26.646 | Tópico: ("HIV" OR "Viruses, Human Immunodeficiency" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "HTLV-III" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "Immunodeficiency Virus, Human" OR "Immunodeficiency Viruses, Human" OR "LAV-HTLV-III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated" OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated" OR "Virus, Human Immunodeficiency" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=2013-2014</i> |

Instrumento de coleta da informação sobre segurança dos ECRs

| Seção/Tópico | Item N° | Item do Checklist | Relatado página N° |
|------------------------------|---------|--|--------------------|
| Informações do estudo | 1 | Título do estudo: | |
| | 2 | Nome do primeiro autor: | |
| | 3 | Ano de publicação do estudo: | |
| | 4 | Periódico em que foi publicado: | |
| | 5 | Nome do estudo, caso haja (por exemplo TORO, RESIST). () Nome: () Não há | |
| | 6 | País ou países onde estudo foi conduzido. Citar: | |
| Título e Resumo | | | |
| | 7 | Foram descritas informações sobre os eventos adversos no título ou resumo? () Não () Sim | |
| Introdução | | | |
| | 8 | Foram descritas informações sobre os eventos adversos na introdução? () Não () Sim | |
| | 9 | A introdução contém o termo "safety" ou termo relacionado (por exemplo, "toxicity", or "adverse effects" ou "events"?) | |

| | | | |
|----------------|-----|---|--|
| | | ()Não ()Sim Citar: | |
| Métodos | | | |
| | 10 | O estudo especificou o prazo de vigilância para eventos adversos? ()Não ()Sim Transcrever: | |
| | 11 | O estudo especificou alguma regra para interrupção precoce devido à toxicidade? ()Não ()Sim Transcrever: | |
| | 12 | O estudo especificou se eventos recorrentes em um mesmo paciente são contados como evento único ou eventos separados? ()Não ()Sim | |
| | 13 | Foi relatado uso de algum algoritmo para atribuição de causalidade de eventos adversos (por exemplo, algoritmo de Naranjo) (..) Sim. Citar: (..) Não | |
| | 14a | Foi realizada análise por protocolo? (..) Sim (..) Não Caso não tenha sido realizada análise por protocolo, pular para a questão 15. | |
| | 14b | Caso tenha sido realizada análise por protocolo, foi contabilizado o número de pacientes que trocaram de tratamento a partir da randomização? (..) Sim (..) Não | |
| | 15 | O estudo relata existência de comitê de monitoramento em segurança ("monitoring safety board")? | |

| | | | |
|--|----|--|--|
| | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| | 16 | Com relação ao modo de coleta da informação sobre segurança, quais dos seguintes itens foram relatados? <input type="checkbox"/> planejamento para coleta de informação, <input type="checkbox"/> testes específicos aplicados <input type="checkbox"/> questionários usados Trascrever: | |
| | 17 | Relato da escala padronizada de evento adverso utilizada (por exemplo NIAID). Caso a resposta seja não, pular para a questão 20 <input type="checkbox"/> escala padronizada - Nome: <input type="checkbox"/> Não relatado | |
| | 18 | Se a escala mencionada anteriormente não for conhecida, o estudo apresentou as definições para os graus de severidade? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não se aplica Trascrever: | |
| | 19 | O estudo realizou avaliação de qualidade de vida dos pacientes através de aplicação de algum instrumento e sua relação com carga viral? (..) Sim (..) Não (..) Parcialmente Trascrever: | |
| | 20 | O estudo especificou se abrange: <input type="checkbox"/> todos os eventos adversos encontrados <input type="checkbox"/> uma amostra selecionada dos eventos adversos | |

| | | | |
|-------------------|----|---|--|
| | | Transcrever justificativa caso seja avaliação de uma amostra selecionada de eventos adversos: | |
| | 21 | Há descrição da análise estatística utilizada para eventos adversos? ()Não ()Sim Transcrever: | |
| | 22 | O estudo descreveu se teve poder estatístico para detectar eventos adversos? (..) Sim (..) Não Transcrever: | |
| | 23 | O estudo descreveu alguma análise de subgrupo e análises exploratórias para riscos? (..)Sim (..) Não Transcrever: | |
| Resultados | | | |
| | 24 | Os relatos de eventos adversos foram descritos para quais dos seguintes grupos? (..) Eventos comuns (..) Eventos graves (..) Eventos que levaram à descontinuação do tratamento (..) Resultados estatisticamente significativos (..)Outros. Citar: | |
| | 25 | O estudo relata se ocorreram mortes devido a eventos adversos? ()Não ()Sim | |
| | 26 | Quais eventos adversos clínicos foram relatados conforme a classificação da grade de severidade [2]? | |

| | | | |
|--|----|--|--|
| | | <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 1 <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 2 <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 3 <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 4 Nesta questão mais de uma resposta pode ser assinalada, inclusive todas elas. | |
| | 27 | Quais desfechos laboratoriais foram relatados conforme a classificação da grade de severidade [2]? <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 1 <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 2 <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 3 <input type="checkbox"/> eventos adverso de severidade 4 Nesta questão mais de uma resposta pode ser assinalada, inclusive todas elas. | |
| | 28 | O estudo combinou diferentes graus de severidade em um só? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Citar: | |
| | 29 | Utilização de um limiar de frequência mínimo para o relato dos eventos adversos. 29a Eventos adversos graves: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Citar: 29b Eventos adversos Moderados <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Citar: 29c Eventos adversos Comuns <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Citar: 29d Desfechos laboratoriais <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Citar: 29e Descontinuações <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Citar: 29f Resultados estatisticamente significativos <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Citar: | |

| | | | |
|-------------------|----|---|--|
| | | 30g Outros. (..)Não ()Sim Citar: | |
| | 30 | Os dados para eventos adversos diferentes foram combinados por órgão (por ex. eventos neurológicos, digestivos, etc) em um desfecho composto? (..)Sim (..) Não | |
| | 31 | Os eventos adversos esperados e inesperados foram relatados separadamente? (..) Sim (..)Não | |
| | 32 | Como são apresentados numericamente os eventos adversos? () frequências () números absolutos | |
| | 33 | As análises de segurança relacionadas foram realizadas por quais dos seguintes tipos de análise? (..) intenção de tratar () intenção de tratar modificada. Citar definição: () por protocolo | |
| Tabelas e Figuras | | | |
| | 34 | Qual o número de figuras e tabelas total do estudo? | |
| | 35 | Qual o número de figuras e tabelas que relata dados de segurança? Caso os dados de segurança não tenham sido apresentados em figuras e tabelas, pular para a questão 38 | |
| | 36 | Como são apresentados os dados de eventos adversos nas tabelas? | |

| | | | |
|------------------|----|---|--|
| | | <input type="checkbox"/> por braço de estudo <input type="checkbox"/> tipo de evento adverso <input type="checkbox"/> classificação de severidade <input type="checkbox"/> descrição detalhada de eventos inesperados | |
| | 37 | Os dados de segurança foram mostrados nas tabelas por evento ou por paciente? (..) Evento (por exemplo, número de casos de angina instável) (..) Paciente (por exemplo, número de pacientes com um caso de angina instável) (..) Não está claro | |
| Discussão | | | |
| | 38 | Realizou uma discussão equilibrada sobre riscos e benefícios, com ênfase nas limitações do estudo, capacidade de generalização, e outras fontes de informação sobre riscos (..)Sim (..) Não (..) Parcialmente (..) Discordo plenamente (..)Discordo parcialmente <input type="checkbox"/> Concordo parcialmente (..)Concordo plenamente Citar trecho: Justificar resposta: | |
| Financiamento | 39 | Fonte de financiamento do estudo. <input type="checkbox"/> Indústria farmacêutica <input type="checkbox"/> Não-lucrativo (..)Ambos [1] | |