

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES
MULTIEXPERIMENTADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE UMA DÉCADA DE
TERAPIA OTIMIZADA**

LUCAS PITREZ DA SILVA MOCELLIN

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, fevereiro de 2012

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES
MULTIEXPERIMENTADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE UMA DÉCADA DE
TERAPIA OTIMIZADA**

LUCAS PITREZ DA SILVA MOCELLIN

Orientador: Prof.Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

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

Porto Alegre, Brasil.
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Mocellin, Lucas Pitrez
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES
MULTIEXPERIMENTADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE UMA
DÉCADA DE TERAPIA OTIMIZADA / Lucas Pitrez Mocellin. -
- 2012.
126 f.

Orientador: Ricardo de Souza Kuchenbecker.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-
RS, 2012.

1. infecção pelo HIV. 2. AIDS. 3. terapia
antirretroviral. 4. ensaios clínicos. 5. revisão
sistemática. I. Kuchenbecker, Ricardo de Souza ,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luciano Zubarán Goldani, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Faculdade de Medicina.

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

Prof. Dr. Rodrigo Pires dos Santos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento da bolsa de mestrado ao longo do curso de pós-graduação.

Ao Professor Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker por todos os ensinamentos passados e pela excelência no desempenho da função de orientador, sendo um exemplo de profissional a ser seguido.

À Professora Dr. Bárbara Niegia Garcia de Goulart, Dr. Helena Barreto dos Santos, Professor Dr. Otávio Berwanger e Mabel Fernandes Figueiró pelo auxílio e contribuições realizadas na elaboração deste trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em epidemiologia da UFRGS e o corpo docente do mesmo, que me proporcionou um ensino de alta qualidade e um crescimento profissional.

Aos meus pais, Cristiane e Odair, pela dedicação na tarefa de educar e pelo carinho e amor intenso sempre.

Aos meus avós Rui e Norma pelas lições e princípios passados ao longo do tempo, e que com muito afeto e dedicação, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Aos meus irmãos, tios e primos, por todo apoio e incentivo desempenhados.

À minha namorada Aline, por ter vivenciado comigo a construção e elaboração deste trabalho, e por todo amor e confiança dedicados a mim.

Aos amigos e colegas do programa de pós-graduação em epidemiologia pela amizade e auxílio ao longo destes 2 anos.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. INTRODUÇÃO.....	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1 Descrição da terapia antirretroviral.....	13
3.1.1. Objetivos da terapia antirretroviral.....	15
3.2 Falha terapêutica.....	17
3.3 Testes de resistência e terapia otimizada de base.....	20
3.4 Pacientes multiexperimentado.....	22
3.5 Ensaios Clínicos de novos antirretrovirais.....	23
3.6 Importância e justificativa da realização desta revisão sistemática.....	31
4. OBJETIVOS.....	33
4.1 Objetivo geral:.....	33
4.2 Objetivos específicos:.....	33
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
6. ARTIGO.....	40
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
8. ANEXOS.....	66
a. Projeto de pesquisa.....	67
b. Estratégias de busca.....	80
c. Instrumentos de extração e avaliação dos dados.....	86

ABREVIATURAS E SIGLAS

TARV - terapia antirretroviral

ECR - ensaios clínicos randomizados

EOB - esquemas otimizados de base

RNA - ácido ribonucleico

DNA - ácido desoxirribonucleico

AZT - zidovudina

NRTI - inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa

NNRTI - inibidores não-análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa

PI - inibidores da protease

HAART - *highly active antiretroviral therapy*

ESG - escores de sensibilidade genotípica

ESF - escores de sensibilidade fenotípica

ENF - enfuvirtida

TPV - tipranavir

DAPD - amdoxovir

DRV – darunavir

LPV – lopinavir

ETR – etravirina

RAL – raltegravir

MVC – maraviroc

VIC – vicriviroc

NNT - numero necessário para tratar

RESUMO

INTRODUÇÃO: A terapia antirretroviral (TARV) para pacientes apresentando infecção pelo HIV-1 multirresistente abrange ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando esquemas otimizados de base (EOB) utilizados nos últimos 10 anos.

OBJETIVO: Revisão sistemática das evidências de eficácia e segurança das estratégias de TARV incluindo EOB em pacientes com infecção pelo vírus HIV-1 multirresistente.

FONTES DE DADOS: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Colaboração Cochrane, SCOPUS e ISI *Web of Science* visando identificar publicações entre janeiro/2003 e maio/2011.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS: ECR com pelo menos 16 semanas de duração que avaliaram eficácia e segurança da TARV em pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados.

RESULTADOS: Quinze ECR (n = 7.220) avaliando oito novos antirretrovirais. A TARV utilizando novos antirretrovirais + EOB demonstrou ser capaz de reduzir a carga viral abaixo de 50 cópias/mL em pacientes multiexperimentados. Esquemas contendo dois ou mais antirretrovirais completamente ativos estiveram associados a melhores resultados de eficácia. Enfuvirtida esteve presente como intervenção ou cointervenção em 13 dos 15 estudos avaliados. A maioria dos estudos apresentam risco incerto de viés (método de randomização, sigilo de alocação) e elevado risco de viés (cegamento). Elevada heterogeneidade nos estudos impediu a realização de metanálise.

CONCLUSÕES: Mais importante do que identificar quais novos antirretrovirais são eficazes, o número de antirretrovirais completamente ativos é determinante do sucesso virológico. A segurança dos novos medicamentos ainda está por ser melhor avaliada. Transcorrida uma década, ainda há escassas evidências documentando quais são as melhores estratégias de terapia seqüencial para pacientes multiexperimentados.

PALAVRAS-CHAVE: infecção pelo HIV, AIDS, terapia antirretroviral, ensaios clínicos, revisão sistemática.

ABSTRACT

CONTEXT: The antiretroviral treatment to HIV-1 infection in multiexperienced patients consist on randomized clinical trials (RCT) that assessed regimens based on optimized background therapy (OBT) adopted in the last decade.

OBJECTIVE: A systematic review assessing the efficacy and safety of antiretroviral therapy to HIV-1-infected patients with multiresistant infection in RCT using OBT.

DATA SOURCES: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCOPUS and ISIS Web of Science databases where searched from January/2003 to May/2011.

STUDY SELECTION: RCTs with at least 16 weeks of follow-up that evaluated the efficacy and safety of antiretroviral therapy to multiexperienced HIV-1-infected patients.

RESULTS: Fifteen RCT were included (n = 7.720) assessing 8 new antiretrovirals. Studies evaluating new antiretroviral + OBT were able to reduce viral load below 50 HIV-1 RNA copies/ml in multiexperienced patients. Combinations containing two or more fully active antiretrovirals were associated with better efficacy results. Enfuvirtide was present as co-intervention or intervention in 13 of the 15 studies reviewed. Most of the studies have unclear risk of bias (method of randomization, allocation concealment) and high risk of bias (blinding). High heterogeneity in the studies prevented the realization of meta-analysis.

CONCLUSIONS: More important than identifying what new antiretroviral are effective, the number of fully active antiretrovirals is quite determinant of virological success. The safety of new drugs is still to be better evaluated. A decade elapsed, there is little evidence documenting what are the best sequence of therapy strategies for multiexperienced HIV-1-infected patients.

KEY-WORDS: HIV, AIDS, antiretroviral therapy, clinical trials, systematic review.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Tratamento Antirretroviral em Pacientes Multiexperimentados: Revisão Sistemática de uma Década de Terapia Otimizada”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 19 de dezembro de 2011. 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, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida é causada por uma infecção crônica pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV (Klimas, Koneru *et al.*, 2008), o qual pertence a classe de organismos denominada de retrovírus e ao subgrupo de retrovírus conhecido como lentivírus (Chiu, Yaniv *et al.*, 1985). Existem evidências de que o vírus HIV, que anteriormente tinha como seu hospedeiro natural o chimpanzé, foi transmitido para o homem, cruzando a barreira entre as espécies, em meados do início do século 20 em países do oeste africano, (Keele, Van Heuverswyn *et al.*, 2006). A epidemia da infecção pelo vírus teve seu marco oficial no ano de 1981, quando o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) relatou a morte de 5 homens homossexuais devido a uma infecção pulmonar rara causada pelo agente *Pneumocystis carinii* (Centers for Disease Control and Prevention, 1981). Eles também apresentavam outras infecções não usuais, evidenciando que seus sistemas imunológicos não estavam funcionando adequadamente.

Atualmente, dois tipos de vírus geneticamente distintos do HIV são conhecidos (Butler, Pandrea *et al.*, 2007). O HIV-1 é o vírus predominante nas regiões dos Estados Unidos da América, Europa, África central e em inúmeras outras partes do mundo, sendo o mais prevalente entre os dois. O HIV-2 é encontrado principalmente em indivíduos infectados na região oeste do continente Africano, com características muito similares ao HIV-1, visto que possui o mesmo tropismo por células do sistema imune e causa a síndrome da imunodeficiência aguda (Tebit, Nankya *et al.*, 2007).

O curso da infecção pelo vírus HIV é caracterizado por um longo intervalo entre a infecção - estabelecida através da transmissão sexual, contato com sangue infectado, parto ou aleitamento materno - e início dos primeiros sintomas. Como todos os vírus, o HIV só pode se replicar dentro das células, determinando o funcionamento celular para

sua própria reprodução. Para essa finalidade, o vírus usa a enzima transcriptase reversa para converter seu ácido ribonucleico (RNA) em ácido desoxirribonucleico (DNA), o qual pode ser incorporado nos genes das células humanas (Smith e Daniel, 2006).

Durante as primeiras semanas de infecção, o paciente geralmente sofre com sintomas similares a uma gripe, compreendendo cefaléia, febre, sintomas respiratórios, aumento generalizado de linfonodos e erupções cutâneas, caracterizando o que se denomina de síndrome da infecção aguda pelo HIV (Levy, 2006). Essa fase inicial da infecção é seguida por uma deterioração gradual da função imune determinada pela habilidade do HIV em infectar linfócitos CD4+ e uma variedade de outras células no corpo, incluindo monócitos e timócitos (Nilsson, Kinloch-De-Loes *et al.*, 2007; Fang, Colantonio *et al.*, 2008). O vírus penetra nas células-alvo via superfície celular, incluindo correceptores de CD4 e quimiocinas (Berger, Murphy *et al.*, 1999). O tropismo exibido pelo HIV em relação aos linfócitos CD4+, também chamados de células *T-helper* irá determinar o padrão de evolução da síndrome de imunodeficiência, visto que estas células desempenham um papel central na resposta imune, sinalizando a outras células, como os linfócitos citotóxicos T e linfócitos B, para executar suas funções (Fahey, Taylor *et al.*, 1990). Normalmente, uma pessoa saudável apresenta contagens de linfócitos CD4+ entre 800 a 1.200 células/mm³ por mililitro de sangue. Enquanto essas células vão sendo destruídas pelo HIV, o sistema imune vai se tornando comprometido e, quando a contagem chega a menos de 200 células/mm³, o paciente se torna particularmente vulnerável a sérias infecções oportunistas e demais manifestações incluindo neoplasias que caracterizam a AIDS, que representa o estágio final da infecção pelo HIV. A AIDS é definida laboratorialmente como contagem de CD4+ inferior a 200 células/mm³, ou ainda através da presença de sintomas clínicos - cansaço, perda de peso excessiva, diarreia, inflamação dos gânglios linfáticos e suores noturnos -

coinfecções - pneumonia, toxoplasmose, criptosporidiose, tuberculose, candidíase, citomegalovírus, herpes - e neoplasias - linfoma, linfoma de Hodgkin e sarcoma de Kaposi, entre outras manifestações (Centers for Disease Control and Prevention, 1992).

A infecção pelo HIV está entre os principais motivos de morte no planeta e a mortalidade atribuída ao vírus é atualmente maior do que qualquer outra doença infecciosa (The Henry J. Kaiser Family Foundation, 2007). Segundo o mais recente levantamento realizado pela Organização das Nações Unidas, ao final do ano de 2010, 34 milhões de pessoas, adultos e crianças, estão vivendo com o vírus HIV no mundo. Nesse mesmo ano foi estimado 2,67 milhões de novos casos de infecção pelo HIV e 1,76 milhões de mortes relacionadas com a AIDS, o que evidencia um crescimento do número de pessoas infectadas a cada ano (Unaid, 2010). A região da África subsaariana é a mais afetada pelo vírus no mundo, compreendendo 22,9 milhões de pessoas, o que representa 67,3% das infecções por HIV em todo o planeta, e ainda, 1,2 milhões de mortes por AIDS, mais de 68% das mortes por essa doença em escala global. Embora haja uma diminuição dos novos casos de infecção por HIV ao longo dos últimos anos, demonstrado pela redução de 21% da taxa de novos casos a partir do pico de incidência ocorrido no ano de 1997, ainda existe um alto número de mortes devido a AIDS, que concentra-se nas regiões subdesenvolvidas do planeta (The Henry J. Kaiser Family Foundation, 2010; Unaid, 2010).

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Descrição da terapia antirretroviral (TARV)

Devido à evolução científica no conhecimento do vírus HIV e da AIDS, o status dessa doença sofreu mudanças ao longo do tempo. Em 1987, um medicamento antirretroviral chamado zidovudina (AZT) foi utilizado como o primeiro tratamento contra a AIDS. Desde então, essa doença passou do status de doença infecciosa com curta sobrevida para doença crônica que requer tratamento combinado e o uso de diferentes estratégias para fortalecer a adesão ao mesmo (Department of Health and Human Services, 2009).

Atualmente, mais de 25 medicamentos antirretrovirais já foram aprovados para o tratamento de pessoas com AIDS e outros novos, que oferecem diferentes mecanismos de ação, melhorias na potencialidade e atividade mesmo contra vírus multi-resistentes, estão em desenvolvimento para posterior registro e utilização. Existem, atualmente, seis classes de medicamentos capazes de interromper a replicação viral: 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). Cada uma dessas classes de antirretrovirais afeta o HIV em um diferente estágio do seu ciclo de vida viral (Department of Health and Human Services, 2011).

Tabela 1. Medicamentos antirretrovirais utilizados para o tratamento da AIDS.

Classe	Antirretroviral	Sigla	Data de aprovação pelo FDA
ITRN	Zidovudina	AZT ou ZDV	19-Mar-87
ITRN	Stavudina	d4T	24-Jun-94
ITRN	Lamivudina	3TC	17-Nov-95
IP	Saquinavir	SQV	06-Dec-95
IP	Ritonavir	RTV	01-Mar-96
IP	Indinavir	IDV	13-Mar-96
ITRNN	Nevirapina	NVP	21-Jun-96
IP	Nelfinavir	NFV	14-Mar-97
ITRNN	Delavirdina	DLV	04-Apr-97
ITRNN	Efavirenz	EFV	17-Sep-98
ITRN	Abacavir	ABC	17-Dec-98
IP	Amprenavir	APV	15-Apr-99
IP	Lopinavir	LPV	15-Sep-00
ITRN	Didanosina	ddI	31-Oct-00
ITRN	Tenofovir	TDF	26-Oct-01
Inibidor de Fusão	Enfuvirtida	T-20	13-Mar-03
IP	Atazanavir	ATV	20-Jun-03
ITRN	Emtricitabina	FTC	02-Jul-03
IP	Fosamprenavir	FOS-APV	20-Oct-03
IP	Tipranavir	TPV	22-Jun-05
IP	Darunavir	DRV	23-Jun-06
Antagonista do Receptor CCR5	Maraviroc	MVC	18-Sep-07
Inibidor da Integrase	Raltegravir	RAL	12-Oct-07
ITRNN	Etravirina	ETR	18-Jan-08
ITRNN	Rilpivirina	RPV	20-May-11

FDA, *Food and Drug Administration*; 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, 2009; Department of Health and Human Services, 2009)

Em estimativa recente, 47% (6,6 milhões) de um total de 14,2 milhões de pessoas elegíveis para receber a TARV em países de baixa e média renda recebem tal tratamento, necessário para prevenir a evolução da doença e salvar vidas (Unaid, 2010). Houve um aumento no acesso a TARV de 1,35 milhões de pessoas de 2009 para 2010 e, desde o ano de 2005, o número de mortes relacionadas à AIDS caiu de 2,2 milhões para 1,8 milhões de pessoas por ano. Em torno de 2,5 milhões de mortes estimadas foram prevenidas nos países de baixa e média renda devido ao aumento do

acesso ao tratamento contra o vírus HIV desde o ano de 1995. Embora os dados acima sejam promissores quanto às respostas internacionais à epidemia de AIDS, o acesso à prevenção e tratamento para a infecção por HIV é ainda bastante falho nas regiões de maior prevalência da doença. Realizando um balanço entre a incidência da infecção e a cobertura da TARV, o Programa das Nações Unidas para a AIDS (UNAIDS) estima que, para cada 200 pessoas que adquirem o HIV, há 100 pessoas começando o tratamento contra a doença (Unaid, 2010).

3.1.1. Objetivos da terapia antirretroviral

Devido ao pool de linfócitos T CD4+ latentes, que foram contaminados pelo vírus no estágio inicial da infecção, a erradicação total do vírus HIV no organismo humano não é possível de ser alcançada, pelo menos considerando-se as alternativas terapêuticas de uso corrente, persistindo por toda a vida do indivíduo infectado (Chun, Engel *et al.*, 1998). Logo, a TARV tem como objetivos (EMEA, 2008; Department of Health and Human Services, 2011):

- a) suprimir a carga viral a um nível indetectável circulante no plasma – menos de 50 cópias de HIV RNA por mililitro de sangue periférico;
- b) reduzir as morbidades relacionadas à infecção pelo HIV, prolongando e aumentando a qualidade de vida do paciente;
- c) restaurar e preservar o sistema imunológico;
- d) prevenir a transmissão do vírus HIV.

Conforme as atuais recomendações clínicas internacionais, a TARV deve ser iniciado em todos os pacientes com história de alguma enfermidade definidora de AIDS ou uma contagem de CD4 <350 células/mm³ (EMEA, 2008; Department of Health and Human Services, 2011), embora algumas evidências sustentem o início da terapia o mais precoce possível de forma a proteger o indivíduo da deterioração do sistema

imunológico (Kitahata, Gange *et al.*, 2009; Lennox, Dejesus *et al.*, 2009). Outras orientações incluem o início do tratamento, independentemente da contagem de CD4, em pacientes com nefropatia ou hepatite B, e em mulheres grávidas, com o propósito de prevenir a transmissão vertical do vírus. Alguns especialistas na área defendem o início da TARV quando a contagem de CD4 estiver acima de 350 células/mm³, mas essa é uma indicação com moderada força de recomendação (EMEA, 2008; Department of Health and Human Services, 2011).

As combinações de antirretrovirais utilizadas no tratamento do HIV são definidas como terapia antirretroviral altamente potente (*highly active antiretroviral therapy*) ou *HAART*, que consistem no uso de - no mínimo - três antirretrovirais pertencentes a pelo menos duas classes diferentes de medicamentos. A utilização de três antirretrovirais diferentes ajuda na manutenção do sistema imune e diminui o risco do vírus HIV tornar-se resistente aos medicamentos que compõem o tratamento (Hammer, Saag *et al.*, 2006; Klimas, Koneru *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2009). Estima-se que os esquemas iniciais de tratamento contra o HIV atualmente obtenham taxa de sucesso, representada pela supressão máxima possível da carga viral em até 80% dos casos (Bartlett, Fath *et al.*, 2006).

São múltiplas as combinações de esquemas terapêuticos a serem escolhidos, sendo que as recomendações de diretrizes internacionais fazem referência à escolha de esquemas terapêuticos estruturados, combinando, por exemplo, 2 ITRNs + 1 ITRNN, recomendado para pacientes iniciando a TARV, e também em relação aos medicamentos antiretrovirais a serem fornecidos para os pacientes, como por exemplo, um regime terapêutico com efavirenz + tenofovir + emtricitabine, uma das opções sugeridas para pacientes iniciando a TARV (Hammer, Saag *et al.*, 2006; Department of Health and Human Services, 2011).

3.2 Falha terapêutica

Tendo em vista a demonstrada eficácia do HAART, reduzindo a morbidade e mortalidade em pacientes infectados pelo vírus HIV, a manutenção do sucesso terapêutico em longo prazo tornou-se o desafio a ser alcançado. Alguns estudos mostraram que em torno de 30% dos pacientes que iniciam a TARV não conseguem manter sustentada a resposta virológica, resultando em falha terapêutica (Ledergerber, Egger *et al.*, 1999; Wit, Van Leeuwen *et al.*, 1999; Cingolani, Antinori *et al.*, 2002). Um estudo de coorte mostrou que, em um período de 6 anos, 10% dos pacientes que estavam recebendo HAART pela primeira vez e 20% dos sujeitos que estavam recebendo HAART, mas não eram virgens de tratamento apresentaram falha de tratamento em relação às 3 fundamentais classes de antirretrovirais – ITRN, ITRNN e IP (Mocroft, Ledergerber *et al.*, 2004).

A falha do TARV pode ser classificada em três categorias (Gallant, 2007):

1. Falha virológica – consiste na falha em atingir ou manter a supressão virológica máxima;
2. Falha imunológica – consiste no declínio progressivo na contagem de células CD4;
3. Falha clínica – consiste na progressão da doença.

Contudo, as definições de falha imunológica e clínica são raramente consideradas em pacientes cuja carga viral do HIV esteja amplamente suprimida pela TARV, visto que uma resposta insatisfatória na contagem das células CD4 ou a ocorrência de um evento clínico relacionado à doença é improvável de ser causado pelo regime terapêutico escolhido quando há, concomitantemente, supressão virológica (Gallant, 2007).

A falha virológica é definida como a incapacidade de obtenção ou não manutenção de carga viral plasmática indetectável, identificada através de carga viral confirmada apresentando valores acima de 400 cópias/ml a 24 semanas do início do tratamento ou acima de 50 cópias transcorridas 48 semanas do tratamento, ou ainda, entre aqueles indivíduos que atingiram inicialmente supressão viral completa, mas alcançaram posteriormente carga viral acima de 400 cópias/ml por rebote (Gallant, 2007; Department of Health and Human Services, 2011).

Conhecer o motivo pelo qual a falha terapêutica ocorreu é indispensável, posto que a solução para tal problema é dependente da causa. A não aderência ao tratamento é uma das causas mais freqüentes de falha. Esquemas de tratamento de difícil cumprimento em relação às recomendações posológicas – múltiplos medicamentos administrados mais de uma vez ao dia – influenciam a não-aderência. A simplificação pode ajudar a melhorar a adesão, mas tal estratégia não pode comprometer a potência do regime terapêutico. O uso abusivo de drogas, condições de habitação inadequadas e doenças mentais, incluindo depressão, são fatores que diminuem a probabilidade de adesão ao tratamento (Gallant, 2007; Klimas, Koneru *et al.*, 2008).

Os efeitos adversos, especialmente os não previstos pelo paciente, podem causar falha terapêutica devido a sua influência sobre a adesão ao tratamento. Alguns efeitos colaterais como erupções cutâneas, diarreia, alterações neuropsiquiátricas, entre outros, são comuns de ocorrerem e diminuem com o passar do tempo. Outros mais sérios, como reações de hipersensibilidade a um antirretroviral, síndrome inflamatória da reconstituição imune, síndrome da acidose láctica, complicações hepáticas e cardiovasculares, entre outros, determinam a necessidade troca do medicamento responsável pelo evento adverso (Wilcox e Saag, 2008). A modificação da terapia para lidar com a toxicidade de algum antirretroviral é simples em pacientes que estão em

regimes iniciais, mas torna-se mais desafiadora em pacientes que possuem resistência aos medicamentos, pois as opções para a elaboração de um regime terapêutico são mais limitadas (Gallant, 2007).

Fatores farmacocinéticos também podem ser o motivo da falha terapêutica, originando níveis inadequados dos medicamentos antirretrovirais independentemente da aderência ao tratamento. A utilização de outros medicamentos simultaneamente ao tratamento, incluindo fármacos sem prescrição médica ou terapias complementares que podem interagir com os agentes antirretrovirais, diminuem a eficácia do antirretroviral (Gallant, 2007).

Devido à natureza altamente mutável do vírus HIV e a falta de aderência ao tratamento, a resistência viral adquirida é considerada uma das principais causas de falha terapêutica, resultando em decréscimo ou ausência de eficácia dos medicamentos antirretrovirais (Kolber, Campo *et al.*, 2004; Barreto, Nishyia *et al.*, 2006; Turner e Wainberg, 2006; Klimas, Koneru *et al.*, 2008).

A resistência do vírus HIV ao tratamento em uso determinará a redução das alternativas terapêuticas no cuidado do paciente. Em indivíduos mantidos em regime antirretroviral que não sustente a carga viral em níveis indetectáveis, há perda de opção de medicamentos antirretrovirais em cerca de 30% dos casos, transcorridos 12 meses de tratamento (Hatano, Hunt *et al.*, 2006). Além disso, cerca de 60% apresentarão mutações de vírus denotando resistência viral no período de 18 meses (Napravnik, Edwards *et al.*, 2005). Estima-se que a probabilidade de morte seja em torno de 15% em 3 anos após a data de desenvolvimento de resistência viral às 3 principais classes de antirretrovirais - ITRN, ITRNN e IP (Ledergerber, Lundgren *et al.*, 2004).

A resistência adquirida a alguns antirretrovirais pode resultar em resistência cruzada a outros antirretrovirais que ainda não foram utilizados pelo indivíduo, tornando

ainda mais complexa a escolha apropriada de um esquema medicamentoso. Cepas resistentes do vírus HIV podem ser transferidas sexualmente ou a mediante o uso compartilhado de seringas a partir de pessoas que anteriormente receberam TARV para pessoas que nunca receberam tratamento. Portanto, as preocupações a respeito da resistência aos antirretrovirais são salientadas não apenas para os indivíduos que já receberam TARV, mas também para os recentemente infectados e os virgens de tratamento, o que torna esse aspecto da doença uma preocupação de saúde pública na prevenção e controle do HIV (Wu, Yan *et al.*, 2007).

A constatação da resistência viral adquirida deve necessariamente ser desempenhada pela avaliação do perfil de suscetibilidade do vírus através da realização de testes de genotipagem e/ou fenotipagem. Tais testes permitem a detecção da resistência viral e possibilitam a identificação e elaboração de esquemas antirretrovirais eficazes por períodos prolongados, evita trocas desnecessárias de medicamentos, economiza recursos e melhora o monitoramento da resposta a TARV (Gallant, 2007).

3.3 Testes de resistência e terapia otimizada de base

Existem dois tipos de testes para avaliar resistência viral: genotípico e fenotípico. O teste genotípico relata a presença de mutações que foram identificadas em estudos prévios e que estão associadas com o desenvolvimento da resistência viral ao medicamento, sendo a sua interpretação gerada com base em um algoritmo computadorizado. O teste fenotípico consiste em avaliar o crescimento das cepas virais do paciente na presença de concentrações variadas de um antirretroviral, realizando as medidas do IC₅₀ - concentração do antirretroviral necessária para atingir 50% de inibição das cepas do vírus - e do “*fold-change*” – grau em que o IC₅₀ do paciente difere do IC₅₀ de pacientes com o vírus suscetível ao medicamento. O teste fenotípico é uma medida mais direta para avaliar resistência ao antirretroviral, mas é mais caro, exige

maior tempo para realização e sua interpretação é mais complexa, (Gallant, 2007; Department of Health and Human Services, 2011) não sendo – portanto – utilizado na rotina clínica diária, pelo menos no Brasil.

Ao passo que a TARV deve ser constituído por preferencialmente três antirretrovirais diferentes, escores de sensibilidade genotípica (ESG) e fenotípica (ESF) são utilizados para definir a atividade total de um esquema terapêutico contra o vírus HIV. Esses escores são normalmente utilizados para a construção de esquemas otimizado de base (EOB). Os antirretrovirais pertencentes ao EOB recebem um escore “0” se forem constatadas evidências de suscetibilidade reduzida ou escore “1” se não houver suscetibilidade reduzida ao fármaco, sendo considerada uma droga ativa no regime terapêutico (Food and Drug Administration, 2007; Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008). Essa abordagem é consistente com as recomendações clínicas de diretrizes internacionais de uso corrente que sustentam a indicação de uso de dois ou três fármacos com atividade antiviral documentada através de escores de sensibilidade fenotípica e genotípica (Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2011).

No entanto, até o presente momento, não há uma recomendação nem uma padronização de qual escore deve ser utilizado. Nos estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do fármaco maraviroc com finalidade regulatória, para determinar os antirretrovirais ativos foi utilizado um escore de sensibilidade total, realizado através da combinação do ESG e ESF (Steigbigel, Cooper *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2011). Já nos ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a etravirina, as drogas ativas foram definidas a partir do ESF (Lazzarin, Campbell *et al.*, 2007; Madruga, Cahn *et al.*, 2007). Por outro lado, nos estudos avaliando o darunavir/ritonavir foi utilizado o ESG (Clotet, Bellos *et al.*, 2007). Ainda, alguns

especialistas na área sugerem que a abordagem de “tudo ou nada” para classificar a atividade antirretroviral dos fármacos no EOB não é a mais indicada. O conceito de escores ponderados, tornando a classificação contínua ao invés de dicotômica tem sido discutida (Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008).

3.4 Pacientes multiexperimentado

O avanço na TARV de pacientes portadores de infecção resistente já permite que os mesmos possam almejar a redução da carga viral abaixo de 50 cópias de HIV RNA por mililitro de sangue, objetivo até então restrito aos pacientes em início do tratamento (Department of Health and Human Services, 2011). Ainda que tenha ocorrido importante avanço no manejo clínico de pacientes com infecção pelo HIV já multiexperimentados, não há consenso na literatura sobre um conceito uniforme de multirresistência relacionada ao HIV-1. Tradicionalmente, pacientes que já possuem experiência prévia no tratamento são definidos como aqueles que apresentavam 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.

Mais recentemente, a classificação de paciente como multiexperimentado ou multifalhado proposta e utilizada por ECR consiste na presença de resistência viral documentada (perda ou ausência de resposta virológica) a pelo menos dois regimes de TARV já utilizados, incluindo o desenvolvimento de resistência a pelo menos um medicamento de cada uma das três classes – ITRN, ITRNN e IP (Nelson, Arastéh *et al.*, 2005; Food and Drug Administration, 2007; Clotet, Bellos *et al.*, 2007; Steigbigel, Cooper *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2011).

Com o surgimento de novas classes de antirretrovirais e a disponibilidade de novos fármacos nos últimos anos, a supressão virológica máxima, caracterizada por uma redução na carga viral a níveis abaixo de 50 cópias/ml, é considerada como objetivo principal para a TARV em pacientes multifalhados (Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2011), sendo utilizada como desfecho em muitos estudos realizados com esse grupo de indivíduos (Gathe, Cooper *et al.*, 2006; Lazzarin, Campbell *et al.*, 2007; Madruga, Cahn *et al.*, 2007). Entretanto, novas opções terapêuticas para pacientes multiexperenciados ainda são limitadas, tornando necessário o desenvolvimento e avaliação de novos esquemas medicamentosos para esses pacientes (Gulick, 2003; De Clercq, 2005; Tozzi, Zaccarelli *et al.*, 2006; Madruga, Cahn *et al.*, 2007).

3.5 Ensaios Clínicos de novos antirretrovirais

Os ECR destinados à avaliação de novos medicamentos, realizados em seres humanos, são divididos em quatro diferentes fases, denominadas de I a IV, de acordo com o nível crescente de conhecimento que se tem sobre os efeitos desta substância em modelos celulares, animais e em seres humanos. O ECR fase I caracteriza-se por ser o primeiro tipo de estudo em seres humanos com um novo princípio ativo ou nova formulação de uma substância com o objetivo de avaliar a tolerabilidade e segurança deste, sendo a pesquisa realizada em um pequeno número de pessoas voluntárias, usualmente não ultrapassando 100 participantes e geralmente atendo-se a indivíduos saudáveis (Goldim, 2007). Os ECR fase II têm como objetivo avaliar a eficácia terapêutica e a segurança de um novo produto farmacêutico. São fundamentais para estabelecer a relação dano-benefício imprescindível para a realização dos estudos posteriores (Brasil CNS, 1997; US Code of Federal Regulations, 2006b). ECR fase II são subdivididos em fase IIa e IIb. Estudos fase IIa servem para avaliar a utilidade deste novo produto,

utilizando uma pequena amostra e, habitualmente, apenas uma única dose do produto. Estudos fase IIb são conduzidos em amostras maiores de pacientes, geralmente de 100 a 1.000 participantes, com a finalidade de estabelecer as doses que poderão ser utilizadas nos estudos fase III (Goldim, 2007).

Os ECR fase III buscam avaliar se os efeitos terapêuticos demonstrados nos estudos de fase II têm significância estatística e relevância clínica, e devem ocorrer somente quando os estudos de fase I e II demonstrarem quais são os riscos associados a nova droga, a sua segurança e o seu efeito terapêutico potencial. (Brasil CNS, 1997; Goldim, 2007). Tais estudos fornecem informações sobre efeitos colaterais e eventos adversos encontrados em uma grande amostra de sujeitos, que pode ser superior a 3000 participantes (US Code of Federal Regulations, 2006b). Um grande número desses ECR são propostos e patrocinados por indústrias farmacêuticas, que tem interesse econômico direto no desenvolvimento da nova droga. Estudos fase III sempre devem comparar o novo produto com o tratamento reconhecido como sendo padrão para a condição clínica ou doença em questão, ou, não havendo tratamento padrão, é possível compará-lo a um placebo. Recentemente os estudos de fase III foram subdivididos em fase IIIa e IIIb. O primeiro tem como objetivo avaliar a eficácia de drogas já testadas em estudos anteriores. O segundo possui a finalidade de ampliar o número de pessoas ou aumentar o período de observação dos efeitos desta nova substância, visto que são realizados durante o período de tramitação da solicitação de registro de uma nova droga (Goldim, 2007).

ECR fase IV são pesquisas realizadas depois que a droga experimental se torna um medicamento comercializável e têm como objetivo confirmar o valor terapêutico do novo medicamento em grandes grupos de pacientes que utilizam este produto em situação menos controlada que a estabelecida nos estudos anteriores (Brasil CNS, 1997;

Goldim, 2007). Outras finalidades destes estudos são estabelecer a incidência de reações adversas já conhecidas, ou documentar e acompanhar as que ainda não tenham ocorrido nos estudos de fases anteriores, especialmente a toxicidade, e as estratégias de tratamento, incluindo as interações medicamentosas e a segurança de uso. Também podem servir para a realização de estudos de custo-efetividade da nova droga frente às demais opções existentes (Brasil CNS, 1997; US Code of Federal Regulations, 2006a).

Ao realizar um ECR com o objetivo de avaliar se uma nova intervenção é melhor que a intervenção padrão ou placebo, esse estudo é classificado como um ensaio clínico de superioridade. Os estudos de superioridade representam o modelo tradicional, sendo o mais usualmente utilizado. Por outro lado, quando se pretende demonstrar que uma nova intervenção é similar ou não-inferior a intervenção padrão, realiza-se um ECR de não-inferioridade (Piaggio, Elbourne *et al.*, 2006). Tais estudos são utilizados quando a nova intervenção em avaliação não necessita apresentar uma maior eficácia que o tratamento padrão, visto que oferece outras vantagens como menor custo, menos efeitos adversos, maior disponibilidade, fácil administração, menos invasivo, etc (Chadwick, 1999; Durkalski, Palesch *et al.*, 2002; Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, 2004). Algumas particularidades dos estudos de não-inferioridade são o estabelecimento da margem de não-inferioridade – valor previamente definido que, quando não ultrapassado, estabelece a hipótese de não-inferioridade da intervenção em estudo – e utilização de testes unilaterais – o novo tratamento será recomendado se ele for melhor ou similar que o tratamento usual, mas não se ele for pior (EMA, 2004).

Quando a realização de um ECR tem como objetivo verificar a eficácia de uma intervenção, avaliando se o medicamento em estudo funciona em uma situação ideal, utiliza-se o termo ensaio clínico explanatório para classificar esse ECR. Tais estudos

utilizam pacientes altamente aderentes às intervenções ofertadas e possuem relevância clínica indireta. No entanto, se o estudo objetiva analisar a efetividade de uma intervenção, avaliando o desempenho do medicamento em situação real, o termo utilizado para classificar o ECR é ensaio clínico pragmático. Estes estudos selecionam uma ampla gama de participantes sem restrições quanto a aderência aos tratamentos, utilizam desfechos relevantes para os pacientes e profissionais da saúde, e geram achados com alta aplicabilidade no contexto do cuidado clínico do paciente (Zwarenstein, Treweek *et al.*, 2008). Nos últimos anos, observa-se na literatura científica que a maior parte dos ECR publicados, são ensaios clínicos explanatórios, e não apenas no contexto da infecção pelo HIV, mas de um modo geral, solicitações por um maior número de ensaios clínicos pragmáticos tem sido realizadas (Schwartz e Lellouch, 1967; Liberati, 1994; Tunis, Stryer *et al.*, 2003). Segundo Schwartz e Lellouch muitos ECR utilizam a abordagem explanatória sem desempenhar um questionamento sobre qual delas utilizar. A abordagem pragmática pode frequentemente ser a mais indicada (Schwartz e Lellouch, 1967).

Historicamente, os desfechos utilizados pelos estudos sobre infecção pelo HIV baseiam-se em eventos clínicos como o desenvolvimento da AIDS, enfermidades relacionadas à evolução da infecção ou morte, visto que diferenças observadas em tais desfechos estão estritamente relacionadas aos benefícios do tratamento. No entanto, com o avanço da TARV, o avanço lento da progressão da AIDS acarretou no desuso da utilização do evento clínico como o desfecho primário a ser avaliado em estudos de curta duração. Atualmente, quase todos os estudos com antirretrovirais possuem desfechos substitutivos como desfecho primário, fazendo o uso de um marcador biológico, como por exemplo: níveis plasmáticos do vírus HIV ou contagem das células CD4+ (Gilbert, Degruittola *et al.*, 2001). Conforme relatado anteriormente, a redução na

carga viral a níveis abaixo de 50 cópias/ml é recomendada como desfecho primário em estudos que avaliem antirretrovirais (Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008; Department of Health and Human Services, 2011). E ainda, segundo o escritório de medicamentos e alimentos norte-americano (FDA) o desfecho composto “tempo transcorrido até a perda da resposta virológica” (TLOVR) também deve ser avaliado. Esse desfecho é caracterizado como: sujeitos com níveis plasmáticos do HIV confirmadamente abaixo de um limiar de sucesso terapêutico estipulado são acompanhados e têm o tempo mensurado até a ocorrência dos seguintes eventos: a) morte; b) introdução de um novo antirretroviral no regime; c) perda de seguimento; d) níveis confirmados do HIV acima do limiar estabelecido; considerando-se o evento entre os supracitados que acontecer primeiro (FDA, 2002).

Nos últimos anos, foram realizados estudos visando estabelecer estratégias de tratamento da infecção pelo HIV destinadas a pacientes multiexperenciados, que necessitam de esquemas de tratamentos capazes de contornar a falha terapêutica ocorrida em regimes anteriores e a resistência adquirida às diferentes classes dos medicamentos antirretrovirais utilizados. Alguns exemplos desse ECR são os estudos TORO 1 e 2 (Lalezari, Henry *et al.*, 2003; Lazzarin, Clotet *et al.*, 2003) que avaliaram o antirretroviral enfuvirtida, POWER 1 e 2 (Clotet, Bellos *et al.*, 2007) que analisaram o IP darunavir, RESIST 1 e 2 (Cahn, Villacian *et al.*, 2006; Gathe, Cooper *et al.*, 2006) que estudaram o medicamento tipranavir, BENCHMRK 1 e 2 (Steigbigel, Cooper *et al.*, 2008) que avaliaram o inibidor da integrase raltegravir, MOTIVATE 1 e 2 (Gulick, Lalezari *et al.*, 2008) que analisou o antirretroviral maraviroc, DUET 1 e 2 (Lazzarin, Campbell *et al.*, 2007; Madruga, Cahn *et al.*, 2007) que estudaram o ITRNN etravirina, entre inúmeros outros estudos. Todos ensaios clínicos possuíram caráter regulatório e

serviram como evidência para inserção de novos antirretrovirais como novas alternativas de opções terapêuticas contra o vírus HIV.

Os estudos citados são ECR fase IIb e fase III, a maior parte caracterizada como ECR de superioridade e explanatórios, com população-alvo de pacientes multifalhados que utilizam diferentes esquemas de terapia antirretroviral combinada. Os sujeitos são arrolados em ensaios clínicos nos quais o antirretroviral em avaliação é comparado com outro medicamento ou placebo, juntamente com o EOB em ambos os grupos de comparação. Os pacientes são seguidos por um determinado período de tempo e são eleitos – via de regra - desfechos substitutivos, como redução da carga viral e aumento da contagem de linfócitos CD4 para avaliação da eficácia e segurança do medicamento em estudo.

No entanto, tais ECR apresentam heterogeneidades em relação a numerosos aspectos. Os pacientes estudados possuem características diferentes em relação a distribuição de dados demográficos, gênero, raça, estágio de doença, experiência prévia aos antirretrovirais além de diferentes critérios de inclusão utilizados pelos estudos referentes a coinfeções como hepatite B e C, tuberculose e outras enfermidades. Os desfechos primários avaliados são costumeiramente alusivos à redução da carga viral, porém poucos estudos definiram-no segundo recomendações de diretrizes internacionais para sucesso do tratamento em pacientes multifalhados, como reduzir a concentração do HIV a menos de 50 cópias/mL (EMEA, 2008; Department of Health and Human Services, 2011). Um número ainda menor desses estudos avaliou desfechos clínicos ou desfechos combinados. Wittkop e colaboradores ressaltam a importância de tais ensaios clínicos utilizarem desfechos primários combinados, visto que a pergunta a ser respondida não deve ser apenas se a nova droga ou a nova estratégia terapêutica testada demonstra eficácia virológica, mas também se previne a progressão clínica da doença a

longo prazo, é segura, tolerável e se não conduz à resistência ou toxicidade que ocasione em perda de futuras opções de tratamento (Wittkop, Smith *et al.*, 2010).

O tempo de seguimento dos estudos para análise dos desfechos é uma característica que também originou disparidade entre os ECR avaliando estratégias de tratamento em pacientes multiexperimentados, visto que houve avaliações em 16, 24, 48 ou 96 semanas de seguimento. Ainda, o método utilizado para mensurar a resistência aos antirretrovirais que compõem o esquema terapêutico, resultando nos escores de sensibilidade de cada indivíduo em relação ao EOB ofertado é outra fonte de variabilidade entre os estudos. Alguns estudos baseiam-se no escore de sensibilidade genotípico, outros no escore de sensibilidade fenotípico, e uma minoria no escore de sensibilidade total.

Como relatado anteriormente, nesses ECR destinados à avaliação da TARV em pacientes multifalhados, os indivíduos são randomicamente designados para receber o EOB com ou sem a nova droga em estudo. Para os pacientes que recebem um EOB que não contém nenhum agente com atividade antiviral, a falha de tratamento pode ocorrer independentemente do grupo do estudo, visto que os sujeitos do grupo controle (sem drogas ativas) vão estar apenas utilizando medicamentos ineficazes enquanto que, para o grupo experimental os indivíduos são expostos a um regime com apenas uma droga ativa, com alto risco de falha virológica e rápido desenvolvimento de resistência ao novo antirretroviral (Hammer, Vaida *et al.*, 2002; Lederman, Miller *et al.*, 2007). Para os pacientes com o EOB contendo apenas uma droga ativa, aqueles alocados para o braço controle, a falha de tratamento é provável de ocorrer, assim como a perda de uma futura opção de tratamento (Lederman, Miller *et al.*, 2007). Finalmente, para pacientes com duas ou mais drogas ativas no EOB, a probabilidade de sustentada redução da carga viral do HIV é alta, independentemente do grupo do estudo a qual o indivíduo

pertença, visto que a utilização de três drogas ativas, não importando quais sejam, fornece a melhor possibilidade de supressão virológica máxima (Lederman, Miller *et al.*, 2007; Department of Health and Human Services, 2011). Nesse último caso, a participação dos sujeitos no estudo podem não ajudar a determinar a eficácia do novo antirretroviral nos resultados do ensaio clínico (Lederman, Miller *et al.*, 2007).

Segundo alguns autores, a eficácia de novos antirretrovirais em pacientes multifalhados é dependente da participação de indivíduos que são destinados a falhar no seu regime de tratamento (uma ou nenhuma droga ativa no EOB). Muitos desses indivíduos, através dos seus fracassos terapêutico, contribuíram para o “sucesso” do estudo, porém as custas da própria saúde. Paradoxalmente, eles possuem grande interesse em participarem destes ensaios clínicos, pois apresentam limitadas opções terapêuticas, e provavelmente seja a única oportunidade de atingirem novamente supressão virológica e prevenir a ocorrência de eventos clínicos relacionados ao avanço da doença. Portanto, estar sujeito a designação para o braço controle através da randomização é um risco que vale a pena correr (Gallant, 2007; Lederman, Miller *et al.*, 2007; Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008).

A fim de minimizar o problema citado acima, alguns estudos propuseram a avaliação da eficácia estratificada pelo número de drogas ativas no regime terapêutico. No entanto, muito poucos ECR utilizaram essa forma de análise dos dados definida *a priori*, e quando realizada, à exemplo dos estudos DUET 1 e 2, não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação para os estratos de pacientes com 3 ou mais drogas ativas no EOB (Lazzarin, Campbell *et al.*, 2007; Madruga, Cahn *et al.*, 2007), o que enfatiza a necessidade da realização de uma revisão dos achados de tais estudos.

3.6 Importância e justificativa da realização desta revisão sistemática

A partir dos estudos acima citados, foram incorporados novos medicamentos antirretrovirais no tratamento de pacientes com HIV. Porém, tais estudos apresentaram evidências inconclusivas sobre a avaliação de eficácia e segurança dos novos antirretrovirais. Especialistas sugerem a necessidade de uma revisão sistemática capaz de avaliar os achados dos referidos ensaios clínicos e a adequação do design utilizado por esses estudos, com ênfase nos pacientes com uma ou nenhuma droga ativa no regime terapêutico proposto através do EOB, o que torna o tema em questão relevante (Chan-Tack, Struble *et al.*, 2008).

A revisão sistemática é um método utilizado na avaliação de um conjunto de dados simultâneos, que tem como objetivo responder a uma questão específica com base em toda evidência disponível e utilizando métodos sistemáticos que minimizam o risco de vieses, fornecendo resultados mais confiáveis (Green, Higgins *et al.*, 2008). Esse tipo de estudo gera evidências para os tomadores de decisão julgarem os riscos e os benefícios das intervenções, dão subsídio para o desenvolvimento de diretrizes assistenciais, proporcionam informações sobre estudos prévios para potenciais fontes de financiamentos de novas pesquisas e auxiliam os profissionais da saúde a se manterem atualizados (Liberati, Altman *et al.*, 2009). O processo de realização da revisão sistemática consiste em: 1) definição da questão de pesquisa; 2) desenvolvimento do protocolo de pesquisa, esclarecendo os critérios de elegibilidade dos estudos selecionados; 3) busca na literatura; 4) coleta de dados e avaliação dos estudos; 5) análise dos dados (metanálise); 6) interpretação e contexto dos achados (Bent, Shojania *et al.*, 2004; Hemingway, 2009). A metanálise é um método estatístico utilizado para sumarizar os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática, possibilitando estimar os efeitos de uma determinada intervenção de forma mais precisa em

comparação a cada estudo individualmente (Green, Higgins *et al.*, 2008). No entanto, a heterogeneidade existente entre os estudos deve ser avaliada. Caso os estudos sejam suficientemente semelhantes, permitindo uma sumarização dos resultados, a utilização da metanálise é recomendada (Crombie, 2009).

Uma análise do ponto de vista do risco de viés desses estudos também deve ser realizada. Embora os ensaios clínicos randomizados representem os estudos padrão de referência para estimar os benefícios ou danos de intervenções terapêuticas, alguns aspectos metodológicos importantes como randomização, sigilo de alocação, cegamento, seguimento dos participantes, análise por intenção de tratar entre outros, devem ser avaliados, visto que eles podem alterar de forma significativa os resultados de um ensaio clínico randomizado (Berwanger, Guimarães *et al.*, 2006; Higgins, Altman *et al.*, 2011). Portanto, deve-se avaliar criticamente tais ECR, visto que a qualidade metodológica desses estudos afeta o nível de inferências que podem ser feitas a partir dos mesmos.

Adicionalmente aos ensaios clínicos referidos, foram publicados estudos de análises de subgrupos advindos dos estudos originalmente propostos. Moreira e colaboradores ressaltam que o relato das análises de subgrupos em ensaios clínicos são frequentemente incompletas e não acuradas, mostrando que, em aspectos essenciais como relato do momento em que a análise foi proposta (*a priori* ou *a posteriori*) e número de subgrupos analisados, aproximadamente dois terços dos estudos omitem ou não são claros na menção desses itens (Moreira, Stein *et al.*, 2001). Tais achados corroboram a importância de uma avaliação criteriosa dos achados de subgrupos, a fim de se esclarecer a relevância desses resultados.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral:

Caracterizar, através de revisão sistemática da literatura científica internacional, as evidências publicadas acerca da eficácia da terapia antirretroviral utilizada em pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados avaliados em ensaios clínicos que utilizaram estratégias de base otimizadas.

4.2 Objetivos específicos:

1. Caracterizar o risco da presença de vieses nos ensaios clínicos randomizados;
2. Caracterizar as análises de subgrupos realizadas pelos ensaios clínicos randomizados;
3. Caracterizar a segurança da TARV dos ensaios clínicos avaliados;

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVERTING HIV AND AIDS. Antiretroviral Drugs Table. avert.org, 2009. Disponível em: < <http://www.avert.org/aids-drugs-table.htm> >. Acesso em: 5 de novembro.

BARRETO, C. C. et al. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1--infected blood donors in Sao Paulo, Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 41, n. 3, p. 338-41, Mar 2006. ISSN 1525-4135. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540943> >.

BARTLETT, J. A. et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. **AIDS**, v. 20, n. 16, p. 2051-64, Oct 2006. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053351> >.

BENT, S.; SHOJANIA, K. G.; SAINT, S. The use of systematic reviews and meta-analyses in infection control and hospital epidemiology. **Am J Infect Control**, v. 32, n. 4, p. 246-54, Jun 2004. ISSN 0196-6553. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175624> >.

BERGER, E. A.; MURPHY, P. M.; FARBER, J. M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease. **Annual Review of Immunology**, v. 17, p. 657-700, 1999. ISSN 0732-0582. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000080436600021 >.

BERWANGER, O. et al. Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado – princípios para avaliação crítica da literatura médica. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 65-70, 2006.

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.

BUTLER, I. F. et al. HIV genetic diversity: Biological and public health consequences. **Current HIV Research**, v. 5, n. 1, p. 23-45, Jan 2007. ISSN 1570-162X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000243501800003 >.

CAHN, P. et al. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 10, p. 1347-56, Nov 2006. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051504> >.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Pneumocystis pneumonia*. Los Angeles, 1981. Disponível em: < http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm >. Acesso em: 31 de outubro.

_____. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. 1992. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> >. Acesso em: 31 de outubro.

CHADWICK, D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. **Lancet**, v. 354, n. 9172, p. 13-9, Jul 1999. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10406359> >.

CHAN-TACK, K. M. et al. HIV clinical trial design for antiretroviral development: moving forward. **AIDS**, v. 22, n. 18, p. 2419-27, Nov 2008. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005265> >.

CHIU, I. M. et al. Nucleotide-sequence evidence for relationship of aids retrovirus to lentiviruses. **Nature**, v. 317, n. 6035, p. 366-368, 1985. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1985ARF9100047 >.

CHUN, T. W. et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 15, p. 8869-73, Jul 1998. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671771> >.

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, n. 3, p. 369-79, Feb 2002. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834948> >.

CLINICAL OUTCOMES OF SURGICAL THERAPY STUDY GROUP. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. **N Engl J Med**, v. 350, n. 20, p. 2050-9, May 2004. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141043> >.

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, n. 9568, p. 1169-78, Apr 2007. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416261> >.

CROMBIE, I. What is meta-analysis? What is...? series: Hayward Medical Communications 2009.

DE CLERCQ, E. Emerging anti-HIV drugs. **Expert Opin Emerg Drugs**, v. 10, n. 2, p. 241-73, May 2005. ISSN 1744-7623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934866> >.

DHHS. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Overview of HIV Treatments. 2009. Disponível em: < <http://www.aids.gov/hiv-aids-basics/diagnosed-with-hiv-aids/treatment-options/overview-of-hiv-treatments/> >. Acesso em: 4 de novembro.

_____. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2011. Disponível em: < <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> >. Acesso em: 4 de novembro.

DURKALSKI, V. L. et al. The virtual colonoscopy study: a large multicenter clinical trial designed to compare two diagnostic screening procedures. **Control Clin Trials**, v. 23, n. 5, p. 570-83, Oct 2002. ISSN 0197-2456. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392872> >.

EMA. Note for Guidelines on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections. Committee for Proprietary Medicinal Products. 2004. Disponível em: < <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055895en.pdf> >. Acesso em: 20 de janeiro.

_____. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. 2008. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf >. Acesso em: 5 de novembro.

FAHEY, J. L. et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type-1. **New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 3, p. 166-172, Jan 1990. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1990CH84000005 >.

FANG, R. H. T.; COLANTONIO, A. D.; UITTENBOGAART, C. H. The role of the thymus in HIV infection: a 10 year perspective. **Aids**, v. 22, n. 2, p. 171-184, Jan 2008. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000252376100002 >.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. **Guidance for Industry**, 2002. Disponível em: < <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> >. Acesso em: 05 de dezembro.

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

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> >.

GATHE, J. 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**, v. 43, n. 10, p. 1337-46, Nov 2006. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051503> >.

GILBERT, P. B. et al. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. **JAMA**, v. 285, n. 6, p. 777-84, Feb 2001. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176916> >.

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.

GREEN, S. et al. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. COLABORATION, T. C. 2008.

GULICK, R. M. New antiretroviral drugs. **Clin Microbiol Infect**, v. 9, n. 3, p. 186-93, Mar 2003. ISSN 1198-743X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667250> >.

_____. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. **N Engl J Med**, v. 359, n. 14, p. 1429-41, Oct 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832244> >.

HAMMER, S. M. et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. **JAMA**, v. 296, n. 7, p. 827-43, Aug 2006. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16905788> >.

_____. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. **JAMA**, v. 288, n. 2, p. 169-80, Jul 2002. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095381> >.

HATANO, H. et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 10, p. 1329-36, Nov 2006. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051502> >.

HEMINGWAY, P. What is a systematic review? What is ...? series: Hayward Medical Communications 2009.

HENRY J. KAISER FAMILY FOUNDATION, THE. The global HIV/AIDS epidemic. **HIV/AIDS Policy Fact Sheet**, 2007. Disponível em: < <http://www.kff.org/hivaids/upload/3030-103.pdf> >. Acesso em: 3 de novembro.

_____. The Global HIV/AIDS Epidemic. **HIV/AIDS Policy Fact Sheet**, 2010. Disponível em: < <http://kff.org/hivaids/upload/3030-15.pdf> >. Acesso em: 3 de novembro.

HIGGINS, J. P. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, p. d5928, 2011. ISSN 1468-5833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008217> >.

KEELE, B. F. et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. **Science**, v. 313, n. 5786, p. 523-526, Jul 2006. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000239308600063 >.

KITAHATA, M. M. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. **N Engl J Med**, v. 360, n. 18, p. 1815-26, Apr 2009. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339714> >.

- KLIMAS, N.; KONERU, A. O.; FLETCHER, M. A. Overview of HIV. **Psychosom Med**, v. 70, n. 5, p. 523-30, Jun 2008. ISSN 1534-7796. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541903> >.
- KOLBER, M. A.; CAMPO, R. E.; DICKINSON, G. M. Development of anti-retroviral resistance of HIV-1 infected individuals on therapy: is it inevitable? **IUBMB Life**, v. 56, n. 6, p. 301-7, Jun 2004. ISSN 1521-6543. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370878> >.
- LALEZARI, J. P. et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. **N Engl J Med**, v. 348, n. 22, p. 2175-85, May 2003. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637625> >.
- LAZZARIN, A. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 370, n. 9581, p. 39-48, Jul 2007. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617271> >.
- _____. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. **N Engl J Med**, v. 348, n. 22, p. 2186-95, May 2003. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773645> >.
- 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, n. 9156, p. 863-8, Mar 1999. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10093977> >.
- _____. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. **Lancet**, v. 364, n. 9428, p. 51-62, 2004 Jul 3-9 2004. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234856> >.
- LEDERMAN, M. M. et al. A new approach for 'deep salvage' trials in advanced HIV infection. **AIDS**, v. 21, n. 12, p. 1503-6, Jul 2007. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630543> >.
- LENNOX, J. L. et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 374, n. 9692, p. 796-806, Sep 2009. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647866> >.
- LEVY, J. HIV pathogenesis: knowledge gained after two decades of research. **Adv Dent Res**, v. 19, p. 10-16, 2006.
- LIBERATI, A. The relationship between clinical trials and clinical practice: the risks of underestimating its complexity. **Stat Med**, v. 13, n. 13-14, p. 1485-91, 1994 Jul 15-30 1994. ISSN 0277-6715. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7973228> >.
- _____. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **J Clin Epidemiol**, v. 62, n. 10, p. e1-34, Oct 2009. ISSN 1878-5921. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631507> >.
- MADRUGA, J. V. et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 370, n. 9581, p. 29-38, Jul 2007. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617270> >.
- MOCROFT, A. et al. 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, n. 11, p. 1947-56, Dec 2004. ISSN 0022-1899. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529259> >.

MOREIRA, E. D.; STEIN, Z.; SUSSER, E. Reporting on methods of subgroup analysis in clinical trials: a survey of four scientific journals. **Braz J Med Biol Res**, v. 34, n. 11, p. 1441-6, Nov 2001. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11668354> >.

NAPRAVNIK, S. et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 40, n. 1, p. 34-40, Sep 2005. ISSN 1525-4135. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123679> >.

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, n. 4, p. 404-12, Dec 2005. ISSN 1525-4135. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280694> >.

NILSSON, J. et al. Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection. **Aids**, v. 21, n. 5, p. 565-574, Mar 2007. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000245286900002 >.

PIAGGIO, G. et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. **JAMA**, v. 295, n. 10, p. 1152-60, Mar 2006. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522836> >.

SCHWARTZ, D.; LELLOUCH, J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. **J Chronic Dis**, v. 20, n. 8, p. 637-48, Aug 1967. ISSN 0021-9681. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4860352> >.

SMITH, J. A.; DANIEL, R. Following the path of the virus: The exploitation of host DNA repair mechanisms by retroviruses. **ACS Chemical Biology**, v. 1, n. 4, p. 217-226, 2006. ISSN 1554-8929. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000240468600009 >.

STEIGBIGEL, R. T. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. **N Engl J Med**, v. 359, n. 4, p. 339-54, Jul 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650512> >.

TEBIT, D. M. et al. HIV diversity, recombination and disease progression: How does fitness "Fit" into the puzzle? **Aids Reviews**, v. 9, n. 2, p. 75-87, Apr-Jun 2007. ISSN 1139-6121. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000248286300003 >.

TOZZI, V. et al. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. **Antivir Ther**, v. 11, n. 5, p. 553-60, 2006. ISSN 1359-6535. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16964822> >.

TUNIS, S. R.; STRYER, D. B.; CLANCY, C. M. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. **JAMA**, v. 290, n. 12, p. 1624-32, Sep 2003. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506122> >.

TURNER, D.; WAINBERG, M. A. HIV transmission and primary drug resistance. **AIDS Rev**, v. 8, n. 1, p. 17-23, 2006 Jan-Mar 2006. ISSN 1139-6121. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736948> >.

UNAIDS. Nearly 50% of people who are eligible for antiretroviral therapy now have access to lifesaving treatment. 2010. Disponível em: < <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2011/november/20111121wad2011report/> >. Acesso em: 22 de novembro.

US. CODE OF FEDERAL REGULATIONS. **Phase 4 studies**. Sec. 312.85 2006a.

_____. **Phases of an investigation**. Sec. 312.21 2006b.

WILCOX, C. M.; SAAG, M. S. Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. **Gut**, v. 57, n. 6, p. 861-70, Jun 2008. ISSN 1468-3288. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203808>>.

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, n. 4, p. 790-8, Apr 1999. ISSN 0022-1899. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068573>>.

WITTKOP, L. et al. Methodological issues in the use of composite endpoints in clinical trials: examples from the HIV field. **Clin Trials**, v. 7, n. 1, p. 19-35, Feb 2010. ISSN 1740-7753. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156955>>.

WU, J.; YAN, P.; ARCHIBALD, C. Modelling the evolution of drug resistance in the presence of antiviral drugs. **BMC Public Health**, v. 7, p. 300, 2007. ISSN 1471-2458. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17953775>>.

ZWARENSTEIN, M. et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. **BMJ**, v. 337, p. a2390, 2008. ISSN 1468-5833. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001484>>.

6. ARTIGO

TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES
MULTIEXPERIMENTADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE UMA DÉCADA DE
TERAPIA OTIMIZADA

ANTIRRETROVIRAL THERAPY IN MULTIEXPERIENCED PATIENTS:
SYSTEMATIC REVIEW OF 10 YEARS OF OPTIMIZED THERAPY

Lucas Pitrez da Silva Mocellin, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A terapia antirretroviral (TARV) para pacientes apresentando infecção pelo HIV-1 multirresistente abrange ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando esquemas otimizados de base (EOB) utilizados nos últimos 10 anos.

OBJETIVO: Revisão sistemática das evidências de eficácia e segurança das estratégias da TARV incluindo EOB em pacientes com infecção pelo vírus HIV-1 multirresistente.

FONTES DE DADOS: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Colaboração Cochrane, SCOPUS e ISI *Web of Science* visando identificar publicações entre janeiro/2003 e maio/2011.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS: ECR com pelo menos 16 semanas de duração que avaliaram eficácia e segurança da TARV em pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados.

RESULTADOS: Quinze ECR (n = 7.220) avaliando oito novos antirretrovirais. A TARV utilizando novos antirretrovirais + EOB demonstrou ser capaz de reduzir a carga viral abaixo de 50 cópias/mL em pacientes multiexperimentados. Esquemas contendo dois ou mais antirretrovirais completamente ativos estiveram associados a melhores resultados de eficácia. A maioria dos estudos apresentam risco indeterminado de viés (método de randomização, sigilo de alocação) e elevado risco de viés (cegamento). Elevada heterogeneidade nos estudos impediu a realização de metanálise. Enfuvirtida esteve presente como intervenção ou cointervenção em 13 dos 15 estudos avaliados.

CONCLUSÕES: Mais importante do que identificar quais novos antirretrovirais são eficazes, o número de antirretrovirais completamente ativos é determinante do sucesso virológico. A segurança dos novos medicamentos ainda está por ser melhor avaliada. Transcorrida uma década, ainda há escassas evidências documentando quais são as melhores estratégias de terapia sequencial para pacientes multiexperimentados.

PALAVRAS-CHAVE: infecção pelo HIV, AIDS, terapia antirretroviral, ensaios clínicos, revisão sistemática.

[3.461 palavras]

INTRODUÇÃO

O avanço na terapia antirretroviral (TARV) em indivíduos infectados pelo HIV-1 nos últimos quinze anos possibilitou redução nas taxas de mortalidade relacionadas à infecção que se assemelham às taxas de mortalidade da população em geral [1, 2], sobretudo entre os indivíduos que iniciam tratamento em estágios mais precoces [2, 3]. Tais avanços possibilitaram que o tratamento inicial e também em esquemas de resgate objetivem a redução da carga viral abaixo de 50 cópias de HIV-RNA/ml [4, 5]. Entretanto, o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1 apresentando falha na TARV é complexo e demanda utilização de combinações de antirretrovirais capazes de oferecer preferencialmente dois ou três medicamentos completamente ativos [4, 6], escolhidos mediante testes de detecção de resistência ao vírus [4, 7]. Estudos longitudinais estimaram em 46% a taxa de falha virológica a três classes entre indivíduos que iniciaram esquemas de segunda linha contendo IP/r [8]. Há evidências limitadas avaliando os benefícios de regimes de resgate terapêutico em pacientes que falham em esquemas de antirretrovirais utilizados na terapia inicial, sobretudo comparando estratégias envolvendo antirretrovirais inibidores da protease reforçados com ritonavir (IP/r) [9].

Na última década, vários ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram estratégias da TARV destinadas a pacientes que já apresentam falha no tratamento inicial. Entre esses estudos, os ECR utilizando esquemas otimizados de base (EOB) consistem na comparação entre esquemas prevendo um novo antirretroviral + EOB comparado com outro antirretroviral ou placebo + EOB, sendo que os EOB são definidos individualmente segundo os perfis de sensibilidade fenotípica/genotípica dos pacientes arrolados nos estudos [6]. A enfuvirtida foi primeiro antirretroviral destinado a pacientes multiexperimentados a ter sua eficácia e segurança avaliados através de

ECR utilizando EOB. Foram os estudos TORO 1 [10] e TORO 2 [11] os pioneiros a utilizar a abordagem compreendendo EOB inaugurando uma década de ECR que analisaram novos antirretrovirais testados associadamente a EOB. A estratégia de escolha de esquemas de tratamento conforme o resultado dos escores de sensibilidade implica considerável complexidade no delineamento dos ECR, ao tempo em que representa medida necessária capaz de salvaguardar que os sujeitos de pesquisa possam receber combinações contendo pelo menos duas ou mais drogas completamente ativas. Tais estudos têm sido utilizados na avaliação da eficácia e segurança de novos medicamentos utilizados no tratamento de pacientes multiexperimentados como enfuvirtida, tipranavir, darunavir, etravirina, raltegravir e maravicoc [10, 12-16]. O objetivo do presente estudo é avaliar, através de revisão sistemática da literatura científica, as evidências existentes acerca da eficácia da TARV em pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multiexperimentados em ECR que utilizaram estratégia EOB.

METODOLOGIA

A revisão envolveu a busca sistemática de ECR avaliando a TARV destinada a pacientes com infecção pelo HIV-1 multiexperimentados utilizando estratégia EOB publicados nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed (1966 a maio de 2011); EMBASE (até maio de 2011); LILACS (até maio de 2011); ISI *Web of Science* (até 2011); Registro de Ensaios Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (até maio de 2011); SCOPUS (até junho de 2011). Também foram revisadas as bases de dados dos seguintes congressos científicos internacionais: *International AIDS Conference (2001 a 2011)*; *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) (1997 a 2011)*; *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (2003 a 2011)*; e *International Congress on Drug Therapy in*

HIV Infection (2004 a 2011). A estratégia de busca de cada uma das bases revisadas encontra-se no anexo a esse artigo. Não foram feitas restrições em relação à língua da publicação dos estudos.

Critérios de inclusão: ECR fases IIb, III ou IV [17] 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 eficácia; e) que incluíram pacientes sem experiência prévia de TARV; g) que avaliaram intervenções em gestantes, nutrizes e indivíduos abaixo de 16 anos de idade.

Os resumos foram avaliados de maneira independente pelos 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. Artigos selecionados foram avaliados de maneira independente pelos dois autores, que extraíram os dados utilizando planilha estruturada baseada nos quesitos utilizados pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) [18], extensões do CONSORT [19], e artigos conceituais relacionados à leitura crítica de ECR e questões metodológicas de ECR avaliando TARV [6, 20-30]. O instrumento enfatizou as formas de análise e caracterização dos desfechos primários e secundários dos ECR, avaliação da eficácia,

segurança, análise de subgrupos e a interpretação clínica dos achados. A avaliação do risco de ocorrência de viés nos ECR revisados foi realizada de acordo com a metodologia proposta pela Colaboração Cochrane [31], que compreende os seguintes aspectos: sequência de alocação de pacientes nos grupos avaliados no ECR; sigilo da alocação; cegamento; manuseio dos dados incompletos de avaliação dos desfechos dos estudos e a possibilidade de descrição seletiva dos desfechos avaliados pelos ECR [31]. O instrumento utilizado para extração dos dados dos ECR compreendeu 3 formulários, empregados conforme a publicação sob análise: a) publicações para os quais os resultados apresentados referiam-se aos desfechos primários e secundários definidos *a priori*, b) publicações de um mesmo ECR apresentando resultados avaliados em tempo de seguimento posterior ao estudo original (extensões do tempo de seguimento dos estudos), c) publicações de análise de subgrupos não constantes na publicação original. As discordâncias entre os autores foram resolvidas mediante consenso.

Foram avaliados os seguintes desfechos nos ECR avaliados: proporção de pacientes com níveis plasmáticos de RNA do vírus menores que 50 cópias/ml; proporção de pacientes com níveis plasmáticos de RNA do vírus menores que 400 cópias/ml; média da mudança da carga viral do HIV a partir da linha de base do estudo; proporção de pacientes com uma redução de pelo menos $1,0 \log_{10}$ a partir da linha de base nos níveis plasmáticos de RNA do vírus; aumento da contagem de linfócitos CD4+ a partir da linha de base; segurança (detecção e frequência de reações adversas associadas ao uso de medicamentos e uso de escala padronizada para relato dos eventos adversos); mortalidade. Também foi analisado o desfecho “tempo transcorrido até a perda da resposta virológica” (TLOVR). Trata-se de desfecho composto definido como: sujeitos com níveis plasmáticos do HIV confirmadamente abaixo de um limiar de sucesso terapêutico estipulado são acompanhados e têm o tempo mensurado até a

ocorrência dos seguintes desfechos: a) morte; b) introdução de um novo antirretroviral no regime; c) perda de seguimento; d) níveis confirmados do HIV acima do limiar estabelecido. Para fins da caracterização do TLOVR, considera-se o desfecho entre os supracitados que acontecer primeiro. Sujeitos que nunca atingiram níveis abaixo do limiar estipulado pelo desfecho antes da ocorrência de algum dos eventos citados são considerados falha no tempo zero. Trata-se de desfecho estabelecido pelo escritório de medicamentos e alimentos norte-americano (FDA) para fins de aprovação de medicamentos antirretrovirais no tratamento da infecção pelo HIV-1 [32].

A revisão sistemática definiu a data de publicação dos primeiros estudos avaliando EOB [10] como referência para a data de início da estratégia de busca dos ECR. Essa decisão foi tomada após contato 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.

RESULTADOS

Características dos estudos

Foram incluídos 37 artigos (Figura 1), dos quais 15 foram selecionados por serem ECR, que compreenderam 41 grupos de comparação [10-16, 33-40], 7 foram publicações relatando achados obtidos na extensão do tempo de seguimento dos estudos (48 e 96 semanas) [41-47] e 15 artigos relatando análise de subgrupos [48-62]. O grau de concordância entre os autores na seleção dos estudos foi considerado bom (estatística Kappa ponderado = 0,762).

O Quadro 1 reúne as principais características dos 15 ECR selecionados (n = 7.220 pacientes). Os ECR avaliaram a eficácia e segurança de 8 novos antirretroviral em estudos realizados com objetivos regulatórios: enfuvirtida [10, 11], tipranavir [12, 33], amdoxovir [35], darunavir [13, 36, 38], etravirina [14, 37, 39], raltegravir [15, 34], maraviroc [16] e vicriviroc [40]. Nove ECR (60%) são estudos fase III e os demais, fase II. Não foram identificados estudos fase IV. Um ECR possui seguimento de 16 semanas [15], 11 possuem seguimento de 24 semanas [10-14, 33-37, 39] e 3 possuem seguimento de 48 semanas de duração [16, 38, 40].

Onze estudos (73%) realizaram análise estratificada para utilização da enfuvirtida associadamente aos demais antirretrovirais no EOB nos grupos intervenção e controle [12-16, 33, 34, 36, 37, 39, 40]. Um estudo incluiu o uso de enfuvirtida no EOB dos grupos intervenção e controle [35]. Outros 2 estudos avaliaram a eficácia e segurança da enfuvirtida [10, 11]. Nove ECR (60%) utilizaram esquemas com IP/r nos EOB dos grupos intervenção e controle [10-12, 14, 33, 37-40]. Dois estudos incluíram o uso de darunavir/ritonavir associadamente ao antirretroviral testado no EOB [14, 37]. Apenas um ECR tratava-se de estudo de não-inferioridade, que comparou darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, além de ITRN escolhidos conforme perfil de sensibilidade [38].

Há grande heterogeneidade na definição dos desfechos primários e no tempo de seguimento, compreendendo 16, 24 e 48 semanas. Quatro dos ECR (27%) relataram o desfecho primário utilizando o algoritmo TLOVR, em que pese a recomendação de órgãos regulatórios, como o FDA, de utilização desse desfecho em estudos avaliando a eficácia e a segurança de novos antirretrovirais [13, 14, 36, 37].

Eficácia do tratamento

Os estudos DUET 1 e DUET 2 avaliaram a proporção de pacientes com carga viral abaixo de 50 cópias/ml de HIV-1 RNA em 24 semanas como desfecho primário, analisado conforme o algoritmo TLOVR [14, 37], correspondendo a, respectivamente, 56% e 39% nos grupos intervenção e placebo (DUET 1) [14] e 62% e 44% nos grupos intervenção e placebo (DUET 2) [37]. Todos os demais estudos avaliaram a redução da carga viral abaixo de 50 cópias/ml como objetivo secundário (Quadro 1). Analisados os resultados de eficácia através da proporção de pacientes com contagens de carga viral inferiores a 50 cópias HIV-1 RNA por ml em 24 ou 48 semanas de acordo com o número de antirretrovirais ativos nos esquemas estudados, constata-se haver importante heterogeneidade entre os ECR (Figura 2). Há estudos em que pacientes recebendo esquemas com uma droga ativa apresentaram melhor taxa de resposta comparativamente ao controle (TITAN [38] e Grinsztejn [34]); estudos em que pacientes recebendo uma ou duas drogas ativas obtiveram melhores resultados (BENCHMRK [15] e MOTIVATE [16]); e estudos em que pacientes recebendo um ou mais antirretrovirais ativos apresentaram melhores taxas de sucesso virológico comparativamente ao grupo placebo, como é o caso dos estudos TORO 1 e 2 [10, 11], POWER 1 e 2 [13, 36] e DUET 1 e 2 [14, 37](Figura 4). Há elevada heterogeneidade nos ECR avaliados impedindo a realização de análise agregada (metanálise). Tal heterogeneidade se deve a estudos avaliando diferentes combinações, resultando em variados números necessários para tratar (NNT) e respectivos intervalos de confiança (Quadro 1), além de populações, objetivos, desfechos e tempos de seguimento distintos. Há também substantiva variação nas definições dos critérios de resistência e na aferição da mesma através dos testes de detecção de resistência fenotípicos e genotípicos [6], sendo que 2 estudos utilizaram escore de sensibilidade genotípico [12, 33], 6 utilizaram

escore de sensibilidade fenotípico [10, 11, 14, 34, 37, 38] e 2 utilizaram ambos [15, 16] na determinação do EOB.

Todos os ECR apresentaram dados referentes ao aumento das células CD4+, avaliado como um desfecho secundário. Os estudos apresentaram uma diferença média de recuperação nas contagens de linfócitos CD4+ entre o grupo intervenção e o grupo controle de 64 células por mm³ de sangue em 16 semanas [15], 44,8 células em 24 semanas [10-14, 33-37, 39] e 36,3 células em 48 semanas [16, 38, 40]. Seis estudos (40%) relataram dados de progressão da infecção pelo HIV-1 em caráter descritivo, dado o baixo poder dos mesmos e o curto tempo de seguimento [12, 14, 15, 33, 37, 38]. Os demais ECR (60%) não relataram dados referentes à progressão de doença na vigência dos tratamentos avaliados [10, 11, 13, 16, 34-36, 39, 40].

Segurança do tratamento

Nove estudos (60%) relataram uso de escala padronizada para a aferição dos desfechos relativos à frequência de ocorrência de eventos adversos associados aos medicamentos estudados [10, 12, 13, 15, 16, 33, 36, 38, 39]. Oito estudos (53%) relataram a frequência de ocorrência de eventos adversos separando-os entre aqueles considerados como graves e os não-graves [13, 14, 16, 35-39]. Treze estudos (87%) utilizaram limiar de frequência mínimo para o registro de ocorrência dos eventos adversos, impedindo melhor caracterização da frequência de ocorrência dos mesmos [11-16, 33, 34, 36-40]. De modo geral, o relato dos achados de segurança nos ECR avaliados não seguem as recomendações do CONSORT [19]. A avaliação detalhada dos achados de segurança foge ao escopo do presente artigo e será alvo de análise posterior.

Risco de viés

A falta de informações relacionadas aos métodos utilizados para a geração da seqüência (9 estudos, 60%) [11-13, 16, 33, 35, 36, 39, 40] e sigilo da alocação dos

pacientes (12 estudos, 80%) [10-14, 16, 33, 35-37, 39, 40] nos grupos intervenção e controle determina a presença de risco incerto de ocorrência de viés de seleção (Figura 3). Há elevado risco de viés de aferição em 8 (53%) dos ECR em função da ausência de cegamento dos participantes e dos pesquisadores [10-13, 33, 36, 38, 39]. Os estudos POWER [13, 36], RESIST [12, 33] e A5118 [35] foram os ensaios clínicos que apresentaram risco incerto ou elevado de viés para a maioria dos critérios metodológicos considerados, representando 33% dos ECR analisados. Contemplam as publicações que avaliaram os medicamentos darunavir [13, 36], tipranavir [12, 33] e amdoxovir [35] (Figura 4). Dois ECR (13%) descreveram adequadamente os aspectos relativos à qualidade metodológica, resultando em baixo risco de ocorrência de viés [15, 34].

Análise de subgrupos

Estima-se que, entre os 15 ECR, tenham sido analisados 65 subgrupos compreendendo diferentes variáveis como níveis de detecção da carga viral, frequência de identificação de populações de vírus multirresistentes, entre outros aspectos. Trata-se de uma estimativa, visto que alguns artigos não deixaram claro o número exato de subgrupos avaliados. Apenas 23 análises de subgrupos foram relatadas pelos ECR como definidas previamente à randomização. Os métodos estatísticos utilizados para análise de subgrupos foram descritos em 10 artigos [48, 51-55, 57, 60-62], e o poder estatístico das análises de subgrupos foi informado em somente 2 relatos [52, 53], que confirmaram não haver poder suficiente para tais análises. Os outros 13 artigos não fizeram menção sobre o poder do estudo para realizar análises de subgrupos.

DISCUSSÃO

Completada uma década de ECR avaliando a eficácia e segurança dos novos antirretrovirais em pacientes multiexperimentados a partir de EOB, pode-se afirmar ser

possível atingir o objetivo de redução da carga viral abaixo de 50 cópias de HIV-1 RNA por ml, condição anteriormente restrita a pacientes em uso de esquemas de antirretrovirais no tratamento inicial [4]. Entretanto, o benefício em pacientes multiexperimentados avaliados através de estudos utilizando EOB baseia-se em achados bastante heterogêneos que resultam em NNT variados, por vezes acompanhados de intervalos de confiança amplos denotando imprecisão nas estimativas de benefício dos estudos (Quadro 1).

Os estudos avaliando novos medicamentos em pacientes multiexperimentados baseiam-se em desfechos substitutivos. Demonstraram que os medicamentos avaliados permitem a recuperação das contagens de linfócitos CD4+, embora a magnitude dessa elevação seja modesta. O benefício dos tratamentos destinados a pacientes multiexperimentados em relação à progressão da doença e o impacto sobre a mortalidade ainda está por ser melhor avaliado. Dentre os 15 ECR, apenas dois [15, 34] apresentaram baixo risco de viés para os 6 critérios de avaliação metodológica utilizados [31], achado que demonstra o quanto os estudos podem ter as suas inferências comprometidas.

Devido ao relato incompleto dos achados de segurança dos ECR, os quais não seguiram as recomendações do CONSORT [19], as evidências que sustentam a segurança dos novos antirretrovirais avaliados em cada estudo foram consideradas fracas, o que corrobora a falta informações suficientes para que os novos medicamentos em estudo sejam considerados seguros para o tratamento dos pacientes. Em contrapartida, analisando-se a segurança no contexto do regime EOB para a avaliação de novos antirretrovirais ao longo de uma década, esta estratégia terapêutica mostrou resultados que evidenciam sua segurança para os pacientes em estudo. Contudo, nenhum dos 15 ECR possuía um tempo de seguimento superior a 96 semanas.

Embora não surpreendente, é interessante observar que a enfuvirtida foi utilizada de modo não-randomizado em 11 dos quinze ECR, sendo apenas realizada análise estratificada para o seu uso juntamente ao EOB [12-16, 33, 34, 36, 37, 39, 40]. Em outros dois, a enfuvirtida foi randomizada visto tratar-se do antirretroviral em investigação [10, 11]. Foram realizadas algumas análises de subgrupos que, ainda que previstas *a priori*, como é o caso do uso concomitante da enfuvirtida + lopinavir/ritonavir [10, 11]; enfuvirtida + tipranavir/ritonavir [12, 33] e enfuvirtida + darunavir/ritonavir [13, 36], geraram números pequenos de pacientes em cada estrato. Caso os objetivos desses estudos considerassem combinações de esquemas previamente definidos, possivelmente gerariam evidências mais robustas sobre eficácia e segurança. Além disso, para um razoável número de pacientes estudados, não foi oferecido o melhor esquema de tratamento disponível, que poderia ter contemplado o antirretroviral em avaliação + enfuvirtida + EOB, por exemplo. A consequência prática de adiar a utilização de um medicamento que possui um novo mecanismo de ação contra o HIV-1 concomitantemente ao antirretroviral em estudo expõe o paciente multifalhado a um risco significativo de ser tratado com apenas um antirretroviral ativo, resultando em uma resposta terapêutica com menor probabilidade de sucesso [63].

Ainda que nenhum dos 15 ECR tenha sido realizado objetivando estabelecer qual o número mais adequado de drogas ativas por esquema antirretroviral, os achados da presente revisão permitem sustentar que o uso de preferencialmente dois ou três antirretrovirais plenamente ativos conforme os testes de sensibilidade fenotípica ou genotípica estão associados a maior taxa de sucesso virológico [6] (Figura 2). Os achados dos estudos DUET [10, 11], BENCHMRK [15] e Grinsztejn e colaboradores [34] permitem concluir que, em relação à eficácia do tratamento, mais importante do que o medicamento testado pelos estudos da “era EOB”, é o número de antirretrovirais

plenamente ativos utilizados pelo paciente nos esquemas de terapia combinada. Neste achado reside um paradoxo representado pelos objetivos dos estudos avaliando novos antirretrovirais em EOB. Tais estudos foram majoritariamente realizados com finalidade regulatória, visando gerar evidências de eficácia e segurança de novos medicamentos (enfuvirtida [10, 11], tipranavir [12, 33], amdoxovir [35], darunavir [13, 36, 38], etravirina [14, 37, 39], raltegravir [15, 34], maraviroc [16] e vicriviroc [40]). Os objetivos primários desses ECR consistiram em comparar esquemas prevendo um novo antirretroviral + EOB versus placebo ou terapia padrão + EOB, onde os EOB foram definidos individualmente conforme escores de avaliação da resistência ao HIV-1. Dessa forma, não foram avaliadas combinações de antirretrovirais pré-definidas, que possibilitariam compreender melhor o eventual papel de uma abordagem de esquemas terapêuticos sequencialmente utilizados, e sim esquemas capazes de responder às necessidades individuais dos pacientes arrolados. Como resultado, o achado de quanto maior o número de drogas ativas nos esquemas antirretrovirais, maior é a probabilidade de sucesso virológico soa como incompleto face à necessidade de responder a que combinações de antirretrovirais são mais efetivas no contexto de uma terapia sequencialmente estabelecida, mesmo considerando-se as necessidades individualizadas de cada um dos pacientes dada a multirresistência. Transcorrida uma década de ECR avaliando novas estratégias de tratamento baseadas em EOB, ainda não foi possível estabelecer quais combinações de antirretrovirais são mais eficazes e seguras no sucesso da terapia destinada a tais pacientes.

A presente revisão possui algumas limitações. Não foram avaliados os desfechos relacionados à resistência viral. No entanto, cabe salientar que, até o presente momento, não há uma recomendação ou padronização dos escores de aferição da resistência do HIV-1 aos antirretrovirais de uso corrente. Além disso, as análises de subgrupo

avaliando o perfil da multirresistência nos estudos avaliados apresentam pequenos números, carecendo de poder ou não foram previstas *a priori*, o que limita as inferências possíveis a partir desses resultados.

Especialistas sustentam haver um futuro incerto na realização de ECR avaliando novos medicamentos baseados em EOB dada a dificuldade crescente em estabelecer a superioridade de antirretrovirais inovadores num contexto de combinações de base que são progressivamente mais eficazes do ponto de vista virológico [64]. Argumentam que há inclusive desestímulo à indústria farmacêutica quanto ao desenvolvimento de novos antirretrovirais frente a dificuldade na caracterização da superioridade frente a esquemas virológicamente mais potentes. Propõem ao FDA mudanças nos critérios para demonstração de eficácia de novos antirretrovirais [64]. Implantadas, tais mudanças poderiam significar o final da “era EOB”, que a despeito dos avanços inequívocos em termos de opções terapêuticas destinadas a pacientes multiexperimentados, à luz da presente revisão sistemática, parece ainda não ter sido suficientemente avaliada. A utilização de ECR avaliando TARV em esquemas combinados fixos ou parcialmente fixos, definidos conforme os perfis de resistência apresentados pelos pacientes, já vem sendo parcialmente realizada, ainda que não de forma randomizada nos estudos da “era EOB”. Cumpridos os objetivos regulatórios, os ECR explanatórios já publicados podem ceder a vez a ECR pragmáticos [65] capazes de avaliar objetivamente que combinações de antirretrovirais destinadas a pacientes multiexperimentados permitem atingir resultados virológicos e imunológicos relevantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. Puhan MA, Van Natta ML, Palella FJ, Addressi A, Meinert C, Group OCoAR. Excess mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: temporal changes and risk factors. *Clin Infect Dis* 2010,**51**:947-956.
4. DHHS. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. In: Department of Health and Human Services, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents; 2011.
5. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010,**304**:321-333.
6. 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.
7. Gallant JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Infect Dis Clin North Am* 2007,**21**:85-102, viii-ix.
8. Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, Torti C, Teira R, Dorrucci M, *et al.* Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern Med* 2010,**170**:410-419.
9. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *The Cochrane Library* 2011.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Goldim JR. A Avaliação Ética da Investigação Científica de Novas Drogas: a Importância da Caracterização Adequada das Fases de Pesquisa. *Rev HCPA* 2007,**27**.
18. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010,**63**:e1-37.
19. 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.
20. Gilbert PB, Ribaud 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.
21. Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *JAMA* 2001,**285**:777-784.

22. 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.
23. Ioannidis JP, Lau J. Improving safety reporting from randomised trials. *Drug Saf* 2002,**25**:77-84.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Lederman MM, Miller V, Weller I, Deeks SG. A new approach for 'deep salvage' trials in advanced HIV infection. *AIDS* 2007,**21**:1503-1506.
28. Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztejn 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.
29. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2010,**340**:c2697.
30. 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.
31. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011,**343**:d5928.
32. FDA. Food and Drug Administration. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. In: *Guidance for Industry*; 2002.
33. 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.
34. 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.
35. Gripshover BM, Ribaud H, Santana J, Gerber JG, Campbell TB, Hogg E, *et al.* Amdoxovir versus placebo with enfuvirtide plus optimized background therapy for HIV-1-infected subjects failing current therapy (AACTG A5118). *Antivir Ther* 2006,**11**:619-623.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler 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.
48. Asmuth DM, Goodrich J, Cooper DA, Haubrich R, Rajcic N, Hirschel B, *et al.* CD4+ T-cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010,**54**:394-397.
49. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, *et al.* Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:355-365.
50. De Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, de Paepe E, van Marck H, Picchio G, *et al.* Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008,**24**:379-388.
51. De Meyer SM, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden TJ, de Béthune MP, Miralles GD. Efficacy of once-daily darunavir/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,**49**:179-182.
52. De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, De Paepe E, Van Baelen B, Vangeneugden T, *et al.* Characterization of virologic failure patients on darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS* 2009,**23**:1829-1840.
53. Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, *et al.* Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:1442-1455.
54. Hill A, Marcelin AG, Calvez V. Identification of new genotypic cut-off levels to predict the efficacy of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir in the TITAN trial. *HIV Med* 2009,**10**:620-626.
55. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Gafoor Z, Salgo M, DeMasi R. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin Trials* 2005,**6**:281-290.
56. Naeger LK, Struble KA. Food and Drug Administration analysis of tipranavir clinical resistance in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *AIDS* 2007,**21**:179-185.
57. Nelson M, Fisher M, Gonzalez-Garcia J, Rockstroh JK, Weinstein D, Valdez H, *et al.* Impact of baseline antiretroviral resistance status on efficacy outcomes among patients receiving maraviroc plus optimized background therapy in the MOTIVATE 1 and 2 trials. *HIV Clin Trials* 2010,**11**:145-155.
58. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Béthune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008,**24**:1275-1280.
59. Rockstroh J, DeJesus E, Donatucci L, Wat C, Bertasso A, Labriola-Tompkins E, *et al.* Adherence to enfuvirtide and its impact on treatment efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008,**24**:141-148.
60. Tambuyzer L, Vingerhoets J, Azijn H, Daems B, Nijs S, de Béthune MP, *et al.* Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1-infected patients with virologic failure on an etravirine-containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010,**26**:1197-1205.

61. Trottier B, Di Perri G, Madruga JV, Peeters M, Vingerhoets J, Picchio G, *et al.* Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. *HIV Clin Trials* 2010,**11**:175-185.
62. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Peeters M, *et al.* Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS* 2010,**24**:503-514.
63. Youle M, Staszweski S, Clotet B, Arribas JR, Blaxhult A, Carosi G, *et al.* Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006,**7**:86-96.
64. Berry J. New path needed for HIV drug development. In. Edited by Drug Development Committee: Positively Aware Magazine; 2011.
65. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, *et al.* Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008,**337**:a2390.

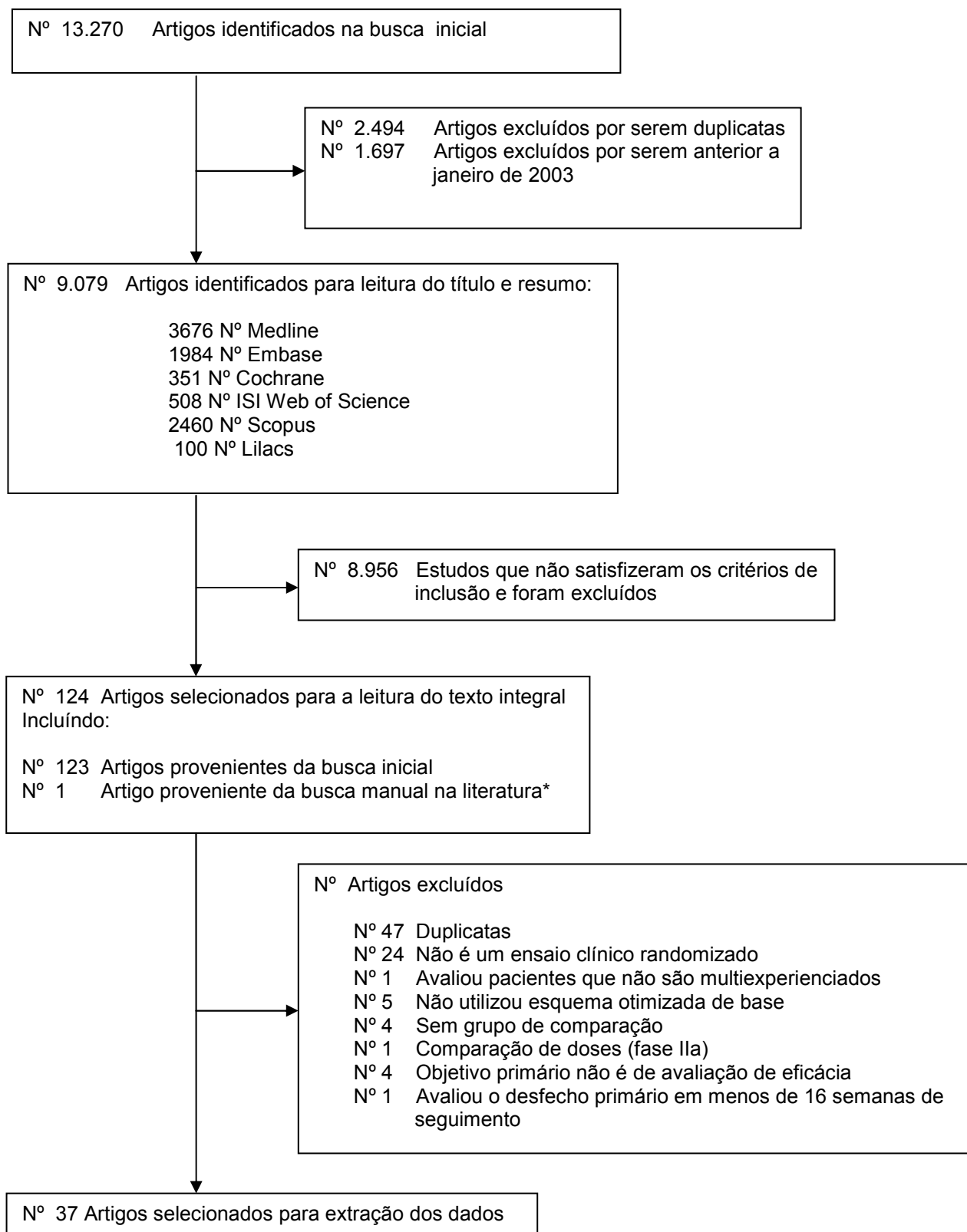


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos na revisão sistemática

*Foram identificados 56 resumos, dos quais 25 não foram acompanhados de publicações na íntegra. Outros 27 resumos corresponderam a artigos já localizados através da estratégia de busca utilizada na revisão sistemática. Os demais quatro resumos não preencheram os critérios de inclusão dessa revisão sistemática. Um artigo foi caracterizado como elegível, sendo recuperado através da referência bibliográfica correspondente.

Quadro I - Características dos estudos selecionados

estudo/ ano/ ref.	droga	N	tempo (semanas)	intervenção/controle	design	desfecho primário	resultados	NNT (IC)	Diferença CD4 (cel/μL)
TORO-1 2003 [10]	ENF	501	24	ENF + EOB/ EOB	S- III	mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	64/326 vs 12/165*	8,1 (5,8 - 17,9)	44 (23 - 66)#
TORO-2 2003 [11]	ENF	512	24	ENF + EOB/ EOB	S- III	mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	41/335 vs 9/169*	14,5 (9,2 - 96,9)	28 (4 - 51)#
RESIST-1 2006 [12]	TPV/r	630	24	TPV/r + EOB/ IP/r + EOB	S- III	proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log10 cópias/ml	129/311 vs 69/309	5,2 (3,8 - 8,6)	30
RESIST-2 2006 [33]	TPV/r	863	24	TPV/r + EOB/ IP/r + EOB	S- III	proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log10 cópias/ml	111/271 vs 40/268	3,8 (3,0 - 5,4)	33
A5118 2006 [35]	DAPD	18	24	DAPD + ENF + EOB/ placebo + ENF + EOB	S- III	tempo médio da área sob a curva da redução dos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	3/9 vs 1/9□	4,5 (2,3 - ∞)	19
POWER-1 2007 [13]	DRV/r	318	24	DRV/r + EOB/ IP + EOB	S-IIb	proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log10 cópias/ml (TLOVR algoritmo)	46/65 vs 15/63	2,1 (1,6 - 3,4)	104
POWER-2 2007 [36]	DRV/r	294	24	DRV/r + EOB/ IP + EOB	S-IIb	proporção de pacientes com redução do HIV ≥ 1 log10 cópias/ml (TLOVR algoritmo)	24/57 vs 6/53	3,2 (2,3 - 7,8)	47
TITAN 2007 [38]	DRV/r	604	48	DRV/r + EOB/ LPV/r + EOB	NI-III	proporção de pacientes com < 400 cópias/ml do HIV	228/298 vs 199/297	10,5 (5,9 - 51,5)	7
DUET-1 2007 [14]	ETR	615	24	ETR + EOB/ placebo + EOB	S- III	proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV (TLOVR algoritmo)	170/304 vs 119/308	5,8 (3,9 - 11,0)	25
DUET-2 2007 [37]	ETR	593	24	ETR + EOB/ placebo + EOB	S- III	proporção de pacientes com < 50 cópias/ml do HIV (TLOVR algoritmo)	183/295 vs 129/296	5,4 (3,8 - 9,9)	12
TMC125-C223 2007 [39]	ETR	199	24	ETR + EOB/ EOB	S-IIb	mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	14/79 vs 3/40*	9,8 (5,4 - ∞)	38
Grinsztejn 2007 [34]	RAL	179	24	RAL + EOB/ placebo + EOB	S-IIb	mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	25/45 vs 6/45*	2,4 (1,7 - 4,7)	113 (76 - 150)#
BENCHMRK 1e2 2008 [15]	RAL	703	16	RAL + EOB/ placebo + EOB	S- III	proporção de pacientes com < 400 cópias/ml do HIV	355/458 vs 99/236	2,8 (2,3 - 3,6)	64
MOTIVATE 1e2 2008 [16]	MVC	1075	48	MVC + EOB/ placebo + EOB	S-IIb	mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	194/426 vs 35/209*	3,5 (2,8 - 4,7)	63 (44 - 82)#
VICTOR-E1 2010 [40]	VIC	116	48	VIC + EOB/ placebo + EOB	S-IIb	mudança média nos níveis do HIV (log10 cópias/ml)	22/39 vs 5/35*	2,4 (1,7 - 5,5)	39

ENF – enfuvirtida; TPV – tipranavir; r -ritonavir; DAPD – amdoxovir; DRV – darunavir; LPV – lopinavir; ETR – etravirina; RAL – raltegravir; MVC – maraviroc; VIC – vicriviroc; IP – inibidor da protease; NNT - numero necessário para tratar; IC - intervalo de confiança; 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*. *Resultados e NNT apresentados do desfecho secundário "proporção de pacientes com < 50 cópias/ml". □Resultados e NNT apresentados do desfecho secundário "proporção de pacientes com ≤ 200 cópias/ml". #intervalo de confiança da diferença. Em estudos fase IIb, foi selecionado para o grupo experimental a dose recomendada pelo autor ou a utilizada em estudos posteriores.

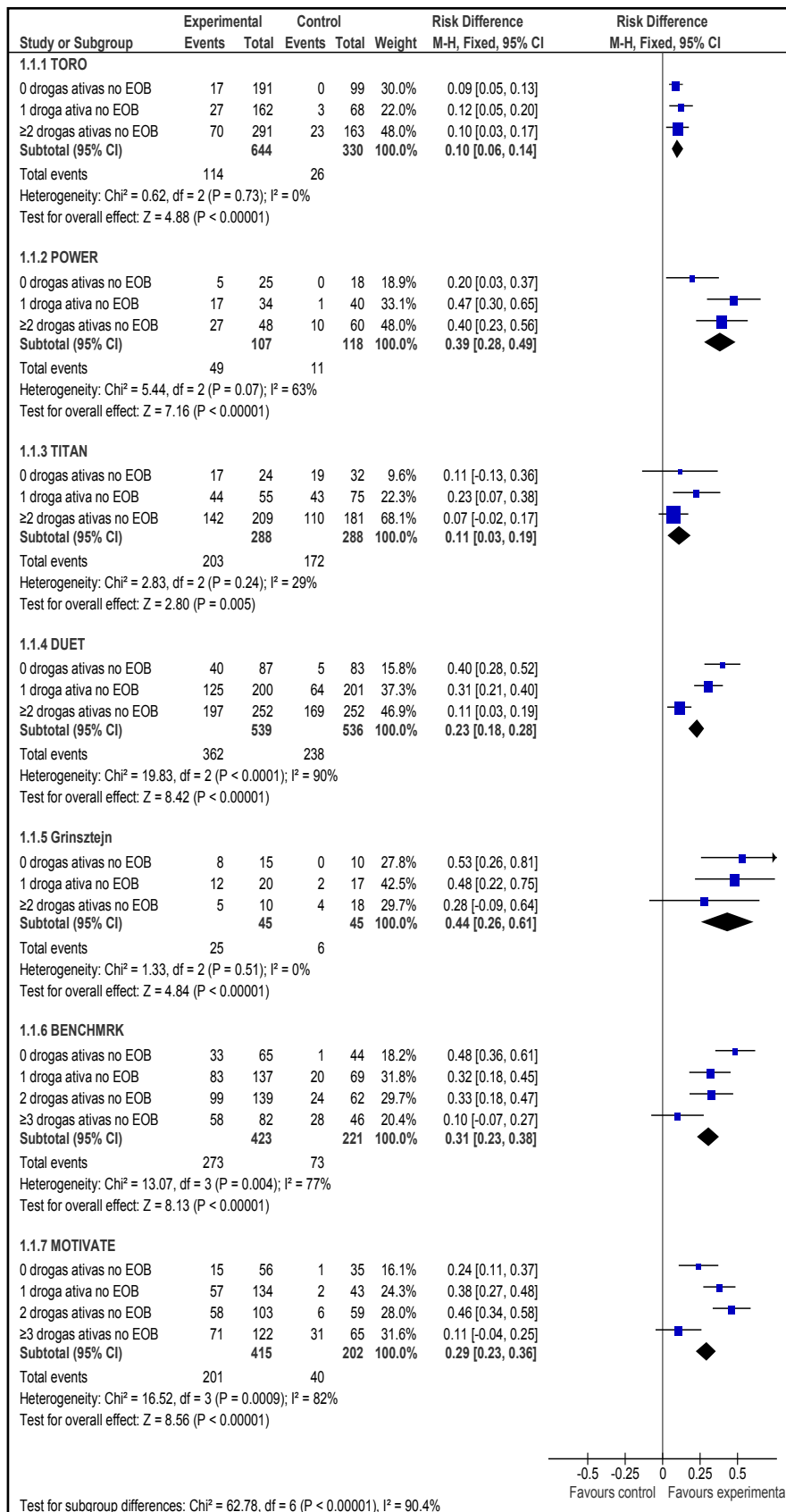


Figura 2 – Gráfico de floresta. Avaliação da eficácia do tratamento através do desfecho “proporção de pacientes com < 50 cópias/ml em 48 semanas de seguimento”, e análise da heterogeneidade entre os estudos.

Estudo Grinsztejn apresentou resultados em 24 semanas de seguimento [34].

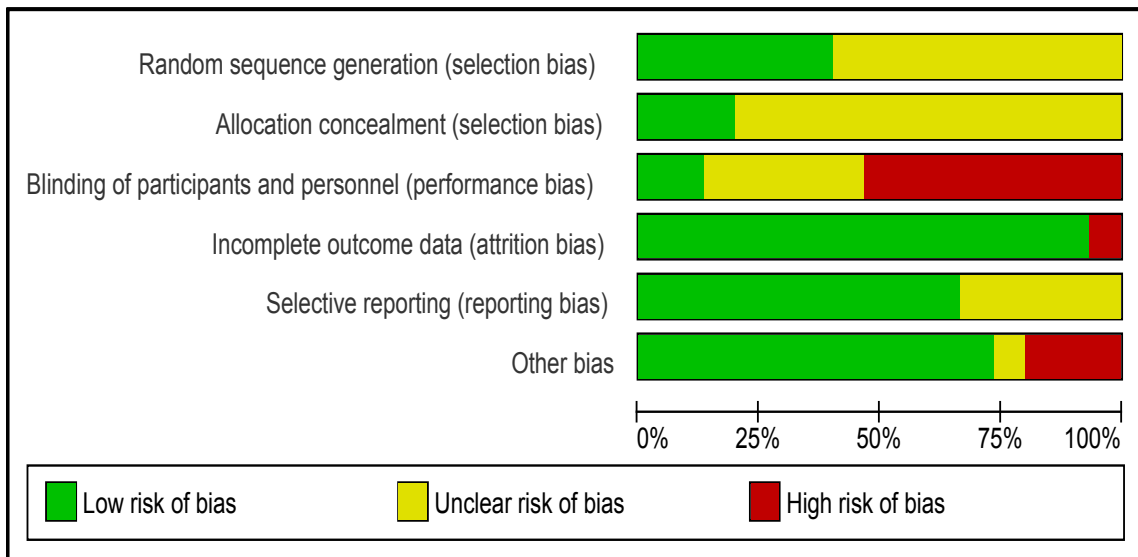


Figura 3 – Gráfico de risco de viés. Reflete o julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado nos ECR analisados em porcentagens em relação a todos os estudos incluídos conforme metodologia proposta pela Colaboração Cochrane [31].

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
A5118 2006	?	?	?	+	?	?
BENCHMRK-1e2 2008	+	+	+	+	+	+
DUET-1 2007	+	?	?	+	+	+
DUET-2 2007	+	?	?	+	+	+
Grinsztejn 2007	+	+	+	+	+	+
MOTIVATE-1e2 2008	?	?	?	+	+	+
POWER-1 2007	?	?	-	+	?	-
POWER-2 2007	?	?	-	+	?	-
RESIST-1 2006	?	?	-	+	+	+
RESIST-2 2006	?	?	-	-	+	-
TITAN 2007	+	+	-	+	+	+
TMC125-C223 2007	?	?	-	+	+	+
TORO-1 2003	+	?	-	+	?	+
TORO-2 2003	?	?	-	+	?	+
VICTOR-E1 2010	?	?	?	+	+	+

Figura 4 – Sumário de risco de viés. Reflete o julgamento dos autores sobre os itens de risco de viés para cada ECR analisado conforme metodologia proposta pela Colaboração Cochrane [31].

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do avanço na TARV, há progressivo aumento na expectativa de vida e redução das taxas de mortalidade entre indivíduos vivendo com o HIV, de maneira que os indivíduos multiexperimentados podem se beneficiar da mesma maneira como aqueles em tratamento nos estágios mais iniciais. Entretanto, diferentemente da TARV inicial, em que há alguns conceitos mais claramente definidos, o tratamento da infecção pelo HIV em pacientes multiexperimentados ainda carece de evidências mais conclusivas, seja em relação a quais combinações de antirretrovirais são eficazes e seguras, seja quais estratégias de terapia seqüencial podem ser utilizadas visando atingir sucesso virológico e redução do risco de progressão da doença. A presente revisão sistemática foi realizada com o objetivo de caracterizar as evidências publicadas acerca da eficácia da TARV em pacientes com infecção pelo HIV-1 caracterizados como multifalhados avaliados em ensaios clínicos que utilizaram estratégias de base otimizada.

A revisão da literatura publicada em revistas científicas e apresentações de congressos internacionais sobre o tratamento do HIV demonstrou haver um pequeno número de ECR avaliando a TARV em pacientes multiexperimentados utilizando esquemas otimizados de base. São quinze ensaios clínicos perfazendo um total de 7.220 pacientes estudados e oito novos antirretrovirais avaliados do ponto de vista da eficácia e segurança. Os achados da revisão permitem afirmar que, no tratamento de pacientes multiexperimentados a partir de estudos da “era EOB”, é possível atingir o objetivo de redução da carga viral abaixo de 50 cópias de HIV-1 RNA por ml, exatamente como recomendam as diretrizes de tratamento em escala internacional. Além disso, os achados do estudo sugerem que, mais importante do que o medicamento testado nos ensaios clínicos, parece ser o número de antirretrovirais plenamente ativos, avaliados

mediante testes de detecção da resistência, utilizados pelo paciente nos esquemas de terapia combinada. E ainda, não há evidências suficientes que mostrem que os novos antirretrovirais avaliados pelos ECR sejam considerados seguros para o tratamento dos pacientes, embora a estratégia EOB tenha se mostrado segura no manejo dos indivíduos ao longo de uma década de estudos. Os ensaios clínicos apresentam resultados bastante heterogêneos se consideramos diferentes populações avaliadas, diferentes medicamentos e combinações de antirretrovirais, além de diferenças nas formas de aferição da resistência viral. Alguns ensaios clínicos apresentaram alto ou incerto risco de viés na maioria dos critérios metodológicos avaliados. Esses achados evidenciam a fragilidade metodológica desses estudos, o que pode comprometer as inferências realizadas a partir dos seus resultados.

Transcorrida uma década de ECR analisando novas estratégias de tratamento a indivíduos multifalhados, ainda não foi possível estabelecer quais combinações de antirretrovirais são mais eficazes e seguras no sucesso da terapia destinada a tais pacientes. Cumpridos os objetivos regulatórios, os ECR explanatórios já publicados e ora revisados podem ceder a vez a ECR pragmáticos capazes de avaliar objetivamente que combinações de antirretrovirais destinadas a pacientes multiexperimentados são capazes de obter resultados virológicos e imunológicos relevantes.

8. ANEXOS

- a. Projeto de pesquisa
- b. Estratégias de busca
- c. Instrumentos de extração e avaliação dos dados

a. Projeto de pesquisa

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

PROJETO DE MESTRADO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIRETROVIRAL
OTIMIZADA EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV-1
MULTIRRESISTENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Aluno: Lucas Pitrez Mocellin

Orientador: Prof. Ricardo Kuchenbecker

Grupo de pesquisa:

Bárbara Niegia Garcia de Goulart
Helena Barreto dos Santos
Monitores

Porto Alegre, junho de 2010

1. INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da AIDS

Em 2008, o número de pessoas que possuem o vírus HIV foi estimado em 33,4 milhões, incluindo 2,1 milhões de crianças menores de 15 anos, no mundo inteiro. Estimou-se que, no ano de 2008, a taxa de prevalência global da AIDS em adultos entre 15 e 49 anos foi de 0,8%, sendo que, aproximadamente, 2 milhões de adultos e crianças morreram devido a essa doença. Atualmente, a AIDS é considerada uma das principais causas de morte em todo o planeta, e essa enfermidade causa mais óbitos do que qualquer outra doença infecciosa (Henry J. Kaiser Family Foundation; UNAIDS).

1.2 Descrição da terapia anti-retroviral

Devido à evolução científica no conhecimento do vírus HIV e da AIDS, o estatus dessa doença sofreu mudanças ao longo do tempo. Em 1987, um medicamento anti-retroviral chamado zidovudina (AZT) tornou-se o primeiro tratamento contra a AIDS. Desde então, essa doença transformou-se de uma doença infecciosa com curta sobrevida em uma doença crônica que requer tratamento combinado e o uso de diferentes estratégias para fortalecer a adesão ao mesmo (aids.gov). No mundo todo, aproximadamente um terço de todas as pessoas infectadas pelo vírus HIV recebem tratamento anti-retroviral, sendo que a taxa de cobertura da terapia anti-retroviral em países de baixa e média renda é de apenas 42%.(Henry J. Kaiser Family Foundation; UNAIDS).

Aproximadamente vinte medicamentos já foram aprovadas para o tratamento de pessoas com AIDS e outros novos, que oferecem diferentes mecanismos de ação, melhorias na potencialidade e atividade mesmo contra vírus multi-resistentes, estão sendo aceitos. Existem, atualmente, seis classes de medicamentos que interrompem a replicação viral: a) inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa, b) inibidores não-análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa, c) inibidores da protease, d) inibidores de fusão, e) antagonistas do receptor CCR5 e f) inibidores da integrase (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents). Cada uma dessas classes de anti-retrovirais afeta o vírus do HIV em um diferente estágio do seu ciclo de vida. O tratamento padronizado atualmente utilizado é definido como “highly active antiretroviral therapy” (HAART), que consiste no uso de pelo menos três medicamentos pertencentes a duas classes diferentes de anti-retrovirais (Hammer et al, 2006; Klimas et al, 2008).

No entanto, a manutenção do HAART torna-se complicada devido a resistência viral adquirida, efeitos tóxicos dos medicamentos ou falta de aderência ao tratamento (Kolber et al, 2004; Barreto et al, 2006; Turner e Wainberg, 2006). A natureza altamente mutável do vírus HIV é responsável pelo decréscimo ou ausência de eficácia de alguns medicamentos anti-retrovirais (Klimas et al, 2008).

1.3 Falha virológica

Estima-se que os esquemas iniciais de tratamento da infecção pelo HIV atualmente obtenham taxa de sucesso representada pela indetecção da carga viral em até 80% dos casos (Bartlett et al, 2006). A falha virológica é definida como a não obtenção ou não manutenção de carga viral plasmática indetectável e é identificada através de carga viral confirmada apresentando valores acima de 400 cópias/ml a 24 semanas do início do tratamento ou acima de 50 cópias transcorridas 48 semanas do tratamento, ou ainda, entre aqueles indivíduos que atingiram supressão viral completa, por rebote confirmado de carga viral acima de 400 cópias/ml (Gallant 2007).

A falha virológica determinará invariavelmente a emergência de resistência viral, redução da contagem de linfócitos CD4 e a progressão da doença. A resistência do vírus HIV ao tratamento em uso determinará a redução das alternativas terapêuticas no tratamento do paciente. Cerca de 60% dos pacientes mantidos em tratamento a despeito da detecção de níveis sustentados de carga viral apresentarão mutações denotando resistência viral no período de 18 meses (Napravnik 2005). Transcorridos 12 meses de viremia persistente a despeito do tratamento, há perda de opção de medicamentos anti-retrovirais em cerca de 30% dos casos (Hatano 2006).

Dentre os fatores causadores da falha terapêutica incluem-se a adesão insuficiente ao tratamento, falta de potência do esquema anti-retroviral, limitações farmacológicas dos anti-retrovirais em uso, transativação heteróloga, resistência celular, entre outros aspectos. A constatação da falha virológica deve necessariamente ser desempenhada pela avaliação do perfil de suscetibilidade do vírus através da realização de testes de genotipagem ou fenotipagem. Tais testes permitem a detecção da resistência viral e possibilitam o reconhecimento de esquemas anti-retrovirais com resistência identificada, o uso de medicamentos como “drogas ativas” por períodos mais prolongados, evita trocas desnecessárias de anti-retrovirais, economiza recursos e melhora o monitoramento da resposta ao tratamento anti-retroviral (Gallant 2007).

1.4 Pacientes multiexperenciados

Ainda que tenha havido importante avanço no manejo clínico de pacientes com infecção pelo HIV já multiexperimentados, não existe na literatura um conceito uniforme de paciente com infecção pelo HIV-1 multirresistente. Historicamente, pacientes com experiência no tratamento são definidos como aqueles que já apresentaram falhas no tratamento, seja por intolerância, falha ou resistência virológica, entre outros fatores, sendo caracterizados como pacientes resistentes a uma, duas ou três classes de medicamentos. Mais recentemente, a classificação de paciente multiexperimentado tem sido proposta como aquela que envolve resistência documentada (perda ou ausência de resposta virológica) em pelo menos dois esquemas de terapia anti-retroviral, incluindo pelo menos um medicamento de cada uma das três classes - inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa, e inibidores da protease (Nelson et al 2005; Clotet et al 2007; Hicks et al 2006; Food and Drug Administration).

Contudo, novas opções terapêuticas para pacientes multiexperenciados ainda são limitadas, sendo necessário o desenvolvimento e avaliação de novos esquemas medicamentosos para essa população específica (Madruga et al, 2007; De Clercq, 2005; Gulick, 2003; Tozzi et al; 2006).

1.5 Terapia otimizada de base

Os pacientes multiexperimentados também podem ser definidos pelo número de medicamentos antiretrovirais disponíveis para a estruturação de esquemas de combinação de terapia otimizada de base. A partir de escores de sensibilidade genotípica e fenotípica é definida a atividade de um anti-retroviral ou de um esquema terapêutico anti-retroviral contra o vírus HIV, avaliando a contribuição dos antiretrovirais na resposta virológica, e assim, classificando as drogas como ativas ou não-ativas. Esta abordagem é consistente com as recomendações clínicas de diretrizes internacionais de uso corrente que sustentam a indicação do uso de duas ou três drogas com atividade antiviral documentada através de escores de análise de sensibilidade fenotípica e genotípica (*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents*; Chan-Tack et al, 2008).

1.6 Ensaios Clínicos de novos medicamentos anti-retrovirais

Nos últimos anos, foram realizados estudos visando estabelecer estratégias de tratamento da infecção pelo HIV destinadas a pacientes multiexperenciados e que necessitam de esquemas de tratamentos capazes de contornar a resistência às diferentes classes dos medicamentos anti-retrovirais. Alguns exemplos desse ensaios clínicos são os estudos TORO 1 e 2 (Lalezari et al, 2003; Lazzarin et al, 2003), POWER 1 e 2 (Clotet et al, 2007), RESIST 1 e 2 (Gathe et al, 2006; Cahn et al, 2006), BENCHMARK 1 e 2 (Steigbigel et al, 2008; Cooper et al, 2008), MOTIVATE 1 e 2 (Gulick et al, 2008; Fätkenheuer et al, 2008), e DUET 1 e 2 (Madruga et al, 2007; Lazzarin et al, 2007), entre outros. Esse estudos possuem delineamentos muito semelhantes: grupos heterogêneos de pacientes utilizando diferentes esquemas de terapia anti-retroviral combinada. Os sujeitos são arrolados em ensaios clínicos nos quais o medicamento em avaliação é comparado com outro medicamento como parte de uma “terapia otimizada de base”, que se caracteriza por múltiplos esquemas incluindo outras drogas para otimizar a eficácia do tratamento. Os pacientes são seguidos por um determinado período de tempo e são eleitos desfechos substitutivos, como redução da carga viral e aumento da contagem de linfócitos CD4.

1.7 Importância da realização desta revisão sistemática

A partir dos estudos acima citados foram incorporados novos medicamentos anti-retrovirais no tratamento de pacientes com HIV. Porém, eles apresentaram evidências questionáveis e os critérios de admissão das novas drogas para o uso no tratamento anti-retroviral foram brandamente críticos. Portanto, devemos avaliar

criticamente tais ensaios clínicos, visto que a qualidade metodológica desses artigos afeta o nível de inferências que podem ser feitas a partir dos mesmos.

Na maioria desses estudos foi eleito como desfecho principal a ser aferido a redução da carga viral, um desfecho considerado virológico. No entanto, o tratamento dos pacientes através da terapia anti-retroviral tem como objetivo não apenas reduzir os níveis séricos do HIV no organismo. É relevante sabermos o quanto outros desfechos significativos para os pacientes como adesão ao tratamento, melhora do sistema imunológico e ocorrência de eventos adversos foram mensurados em tais estudos. Wittkop e colaboradores ressaltam a importância de tais ensaios clínicos utilizarem desfechos primários combinados, visto que a pergunta a ser respondida não deve ser apenas se a nova droga ou a nova estratégia terapêutica testada demonstra eficácia virológica, mas também se previne a progressão clínica da doença a longo prazo, é segura, tolerável e se não conduz à resistência ou toxicidade que ocasione em perda de futuras opções de tratamento (Wittkop et al, 2010).

Especialistas sugerem a necessidade de revisões sistemáticas capazes de abordar em que medida os delineamentos de estudos experimentais têm sido capazes de contemplar o arrolamento de pacientes com apenas uma droga em atividade no seu esquema de tratamento otimizado ou o medicamento em investigação (Chan-Tack *et al*, 2008). É questionável se a eficácia demonstrada nos ensaios clínicos de novas drogas em questão seria devido a um maior número de drogas ativas no esquema terapêutico do braço experimental em relação ao braço controle. Segundo orientações clínicas de diretrizes internacionais, a utilização de três drogas ativas, não importando quais sejam, fornece a melhor possibilidade de supressão virológica máxima (*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents; Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection*; Chan-Tack *et al*, 2008).

Também é importante avaliar criticamente como os achados de subgrupos são relatados em cada um dos ensaios clínicos (Moreira *et al*, 2001), além da ênfase na qualidade metodológica dos artigos (Parietti *et al*, 2006), à semelhança de alguns estudos recentemente publicados (Berwanger *et al*, 2009; Mathieu *et al*, 2009; Akl *et al*, 2009; Chan *et al*, 2004; Chan e Altman, 2005). Há estudos avaliando de modo não sistemático as insuficiências nos relatos de ensaios clínicos que analisam estratégias terapêuticas no tratamento da AIDS, cujos achados corroboram a relevância do tema em questão (Chan-Tack *et al*, 2008).

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança da terapia anti-retroviral em pacientes apresentando resistência múltipla à infecção pelo HIV-1 os quais foram arrolados em ensaios clínicos que utilizaram esquemas de “terapia otimizada de base”.

2.1 Objetivo específico

Caracterizar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos que avaliam as estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da infecção pelo HIV em pacientes apresentando multirresistência do vírus e que utilizaram esquemas de “terapia otimizada de base”.

Caracterizar o risco de viés nos ensaios clínicos que avaliam as estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da infecção pelo HIV em pacientes apresentando multirresistência do vírus e que utilizaram esquemas de “terapia otimizada de base”.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Critérios para inclusão de estudos nesta revisão

3.1.1 Tipos de estudos

Critérios de inclusão

Ensaio clínico randomizado realizado em pacientes com idade acima de 15 anos que avalie a eficácia e segurança de novos medicamentos e esquemas de terapia anti-retroviral para pacientes multiexperenciados, sejam eles fase II, III ou IV. Os indivíduos arrolados no estudo devem ter resistência documentada a pelo menos uma droga de cada uma das três classes de anti-retrovirais – inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos e inibidores de protease – o que os caracteriza como pacientes multiexperenciados. Tais estudos devem possuir um seguimento de pelo menos 24 semanas e utilizarem esquemas de “terapia otimizada de base¹”. No caso de haver mais de uma publicação de um mesmo estudo, todos os artigos oriundos do mesmo estudo serão analisados. Proof of concept

Critérios de exclusão

Ensaio clínico sem grupo de comparação, que não apresentem informações relacionadas aos desfechos ou que avaliaram pacientes sem experiência prévia de tratamento anti-retroviral. Serão excluídos estudos que: a) avaliaram concomitantemente terapias anti-retrovirais e tratamentos para hepatite B, hepatite C, ou tuberculose; b) avaliaram simultaneamente terapias anti-retrovirais e imunomoduladores; c) analisaram o ajuste de dose de um anti-retroviral; d) realizaram

¹ A partir de escores de sensibilidade genotípica e fenotípica é definida a atividade de um anti-retroviral ou de um esquema terapêutico anti-retroviral contra o vírus HIV, avaliando a contribuição dos antiretrovirais na resposta virológica, e assim, classificando as drogas como ativas ou não-ativas

uma estratégia de terapia substitutiva; e) possuíam como população-alvo pacientes gestantes.

3.1.2 Tipos de intervenções

As intervenções experimentais serão qualquer nova droga anti-retroviral ofertada juntamente com uma esquema terapêutico otimizado para o paciente. As intervenções controle (de comparação) serão uma terapia otimizada de base, podendo ser administrado juntamente com placebo ou não, sem a inclusão do novo anti-retroviral em questão. O tempo de duração das intervenções devem ser no mínimo de 24 semanas.

3.1.3 Tipos de desfechos avaliados

Desfecho primário

Eficácia da terapia anti-retroviral através da redução dos níveis plasmáticos de RNA do vírus HIV-1 no organismo do paciente.

Desfecho secundário

Aumento da contagem de linfócitos CD4+ no organismo do paciente, segurança e adesão à terapia anti-retroviral.

3.2 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.2.1 Busca em bases de dados eletrônicas

Desempenhamos a busca pelos ensaios clínicos nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs, ISI Web of Science, Cochrane library e Scopus. Foram elaboradas estratégias específicas para cada uma das bases de dados citadas acima (Anexo 1). Também serão buscados ensaios clínicos nos registros internacionais de ensaios clínicos - clinical trials.gov - e outras bases de registro de estudos.

3.2.2 Busca através de outros recursos

Também realizaremos a busca, além de registros governamentais de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov), em resumos de anais de congressos e conferências, e consulta a especialistas em terapia anti-retroviral.

3.3 Métodos de análise dos dados

Analisaremos os estudos de forma independente, sendo realizada por pelo menos dois pesquisadores.

Para a avaliação dos ensaios clínicos utilizaremos um instrumento elaborado a partir do CONSORT – CONSolidated Standards of Reporting Trials – (Moher et al, 2010; www.consort-statement.org), extensões do CONSORT (Ioannidis et al, 2004), ferramenta da Cochrane Collaboration para avaliar o risco de viés (Higgins & Altman) e artigos conceituais (Lederman et al, 2007; Chan-Tack et al, 2008; De Gruttola et al, 2006; Struble et al, 2005; Wittkop et al 2010; Berwanger et al, 2009; Gilbert et al, 2000; Gilbert et al, 2001)(Anexo 2). O CONSORT é um guia utilizado para auxiliar nas publicações de ensaios clínicos através de uma lista de verificação e um diagrama de fluxo, e ele permite aos leitores compreender a análise e interpretação do estudo, assim como avaliar a validade dos resultados. A ferramenta da Cochrane Collaboration é recomendada para avaliar o risco de viés em estudos incluídos em revisões sistemáticas da Cochrane. O instrumento aborda seis tópicos específicos (sequência de alocação, sigilo de alocação, cegamento, dados incompletos dos desfechos, relato de desfechos seletivos e outras questões) no qual são realizados julgamentos relacionados ao risco de viés em cada um dos itens.

3.4 Aspectos estatísticos

Com o propósito de avaliar a existência do viés de publicação, será desenvolvido um gráfico de funil.

Também utilizaremos a estatística Kappa para avaliar a concordância entre os pesquisadores, sendo as discrepâncias resolvidas através de consenso.

Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos utilizaremos o teste qui-quadrado, que corresponde à probabilidade da variação observada no tamanho do efeito dos estudos individuais da revisão sistemática ser devido ao acaso. Um baixo valor P ($P < 0,05$) do teste qui-quadrado sugere uma heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos. A medida da inconsistência (I^2) será utilizada para quantificar a heterogeneidade entre os estudos, e, por convenção, valores baixos, moderados e altos de heterogeneidade serão indicados por valores de I^2 de 25 por cento, 50 por cento e 75 por cento respectivamente. Se ocorrer uma substancial heterogeneidade entre os estudos, fontes desta heterogeneidade serão elucidadas.

Caso seja possível uma combinação dos resultados dos ensaios clínicos avaliados, aplicaremos os métodos estatísticos adequados e utilizaremos o gráfico em floresta para a apresentação dos resultados de uma metanálise.

4. CRONOGRAMA

Trimestre	2010				2011			
	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X		
Elaboração do instrumento de coleta de dados			X	X	X			
Desenvolvimento das estratégias de busca			X	X	X			
Seleção dos artigos						X	X	
Análise dos artigos							X	X
Redação revisão sistemática							X	X
Publicação/apresentação								X

5. RECURSOS FINANCEIROS

Recurso	Descrição	Valor Aproximado
Material de Escritório	Folhas para impressão de artigos	R\$ 150,00
Equipamentos	Cartuchos de Impressão	R\$ 300,00
Serviços	Tradução dos artigos	R\$ 1000,00
Referências	Solicitação de artigos (BIREME)	R\$ 800,00
Serviços	Cópias do instrumento de pesquisa	R\$ 200,00
		<i>TOTAL = R\$ 2450,00</i>

6. BIBLIOGRAFIA

AIDS.gov www.aids.gov/hiv-aids-basics/ Diagnosed-with-hiv-aids/treatment-options/overview-of-hiv-treatments/

Akl EA, Briel M, You JJ, Lamontagne F, Gangji A, Cukierman-Yaffe T, Alshurafa M, Sun X, Nerenberg KA, Johnston BC, Vera C, Mills EJ, Bassler D, Salazar A, Bhatnagar N, Busse JW, Khalid Z, Walter S, Cook DJ, Schünemann HJ, Altman DG, Guyatt GH. LOST to follow-up Information in Trials (LOST-IT): a protocol on the potential impact. *Trials*. 2009 Jun 11;10:40.

Barreto CC, Nishyia A, Araujo LV, Ferreira JE, Busch MP, Sabino EC. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1–infected blood donors in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:338-41.

Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 2006;20(16):2051-64.

Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztejn A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, Devereaux PJ, Cook D. The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(4):387-92.

Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, López P, Clumeck N, Gerstoft J, Stavrianeas N, Moreno S, Antunes F, Neubacher D, Mayers D. 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 Nov 15;43(10):1347-56.

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(20):2457-65.

Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet*. 2005;365(9465):1159-62.

Chan-Tack KM, Struble KA, Morgensztejn N, Murray JS, Gulick R, Cheng B, Weller I, Miller V. HIV clinical trial design for antiretroviral development: moving forward. *AIDS*. 2008;22(18):2419-27.

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.

CONSORT-statement.org www.consort-statement.org

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessler ML, DiNubile MJ, Isaacs RD, Teppler H, Nguyen BY; BENCHMRK Study Teams. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(4):355-65.

De Clercq E. Emerging anti-HIV drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:241-73.

De Gruttola V, Flexner C, Schapiro J, Hughes M, Laan MVD, Kuritzkes DR. Drug Development Strategies for Salvage Therapy: Conflicts and Solutions. *Aids Research And Human Retroviruses* 2006; 22(11):1106–1109.

Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, Hirschel B, Tebas P, Raffi F, Trottier B, Bellos N, Saag M, Cooper DA, Westby M, Tawadrous M, Sullivan

JF, Ridgway C, Dunne MW, Felstead S, Mayer H, van der Ryst E; MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 Study Teams. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1442-55.

Food and Drug Administration. Antiviral Drugs Advisory Committee Briefing Document (24 April 2007) – Maraviroc. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing/2007-4283b1-01-Pfizer.pdf>. [Accessed June 2008].

Gallant JE. Approach to the Treatment-Experienced Patient. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21:85–102.

Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G Jr, Steinhart CR, Trottier B, Walmsley SL, Workman C, Mukwaya G, Kohlbrenner V, Dohnanyi C, McCallister S, Mayers D; RESIST-1 Study Group. 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(10):1337-46.

Gilbert PB, Ribaud H, Greenberg L, Yu G, Bosch RJ, Tierney C, Kuritzkes DR. Considerations in choosing a primary endpoint that measures durability of virological suppression in an antiretroviral trial. *AIDS* 2000, 14:1961-1972.

Gilbert PB, De Gruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and Regimen Termination Surrogate End Points in AIDS Clinical Trials. *JAMA*. 2001;285:777-784.

Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CHMP <http://emea.europa.eu/pdfs/human/ewp>. [Acessado em setembro de 2010].

Gulick RM. New antiretroviral drugs. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:186-93.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, Mayer H; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1429-41.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296:827-43.

Hatano H, Hunt P, Weidler J, et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin Infect Dis* 2006;43:1329–36.

Henry J. Kaiser Family Foundation, The. The global HIV/AIDS epidemic. HIV/AIDS Policy Fact Sheet, November 2007. Available at <http://www.kff.org/hivaids/upload/3030-103.pdf>

Hicks C, Cahn P, Cooper D, Walmsley S, 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 multidrug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368:466–475.

Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [atualizado em setembro de 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.

Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med*. 2004;141:781-788.

Klimas N, Koneru AO, Fletcher MA. “Overviwe of HIV”. *Psychos Med* 2008; 70:523–530.

Kolber MA, Campo RE, Dickinson GM. Development of anti-retroviral resistance of HIV-1 infected individuals on therapy: is it inevitable? *IUBMB Life* 2004; 56:301-7.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliro PJ, Trottier B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr, Chung J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnes C, Delehanty J, Salgo M; TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2175-85.

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, Katlama C, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Lange J, Huson L, DeMasi R, Wat C, Delehanty J, Drobnes C, Salgo M; TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2186-95.

Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, Towner W, Trottier B, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Baeten B, Beets G, Sinha R, Woodfall B; DUET-2 study group. 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 Jul 7;370(9581):39-48.

Lederman MM, Miller V, Weller I, Deeks SG. A new approach for 'deep salvage' trials in advanced HIV infection. *AIDS* 2007, 21:1503–1506.

Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, Pialoux G, Wilkin T, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Leopold L, Trefiglio R, Woodfall B; DUET-1 study group. 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(9581):29-38.

Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA.* 2009;302(9):977-84.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Moher D, Altman DG, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Matthias Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epi* 2010;

Moreira ED, Stein Z, Susser E. Reporting on methods of subgroup analysis in clinical trials: a survey of four scientific journals. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001; 34:1441-46

Napravnik S, Edwards D, Stewart P, et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:34–40.

Nelson M, Arastéh K, Clotet B, Cooper D, 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.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents – 29 January 2008; 1–128. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [Acessado em setembro de 2010].

Parietti JJ, Verdon R, Massari V. Methodological Standards in non-inferiority AIDS Trials: moving from adherence to compliance. *BMC Medical Research Methodology* 2006; 6:46.

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessel ML, DiNubile MJ, Isaacs RD, Nguyen BY, Teppler H; BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):339-54.

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

Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. *Antivir Ther* 2006;11:553-60.

Turner D, Wainberg MA. HIV transmission and primary drug resistance. *AIDS Rev* 2006;8:17-23.

UNAIDS. AIDS Epidemic Update. 2007. Available at http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf

Wittkop L, Smith C, Fox Z, Sabin C, Richert L, Aboulker JP, Phillips A, Chêne G, Babiker A, Thiébaud R. Methodological issues in the use of composite endpoints in clinical trials: examples from the HIV field. *Clin. Trials* 2010; 7: 19-35.

b. Estratégias de busca

Estratégia de busca utilizada na base de dados Pubmed

#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)OR(Antiviral Drugs)OR(Drugs, Antiviral)OR(Antivirals)	09:39:49	263623
#6 Search "Anti-Retroviral Agents"[Mesh]OR(Agents, Anti-Retroviral)OR(Anti Retroviral Agents)OR(Antiretroviral Agents)OR(Agents, Antiretroviral)	09:39:24	57071
#5 Search Antiretroviral Therapy, Highly Active"[Mesh]OR(Highly Active Antiretroviral Therapy)OR(HAART)	09:37:00	16888
#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)	09:36:28	179956
#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)	09:35:56	71011
#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-	09:35:30	219837

LAV)OR(Inflections, 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(Inflections, HTLV-III)

#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)

09:35:03

[239803](#)

Estratégia de busca utilizada na base de dados Embase

Search Query

Results

<input type="checkbox"/> #19 #16 AND #18	2,404
<p>#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 1,121,942 (mask* OR 'blind'/syn)) OR 'placebo'/exp OR placebo* OR random* OR 'crossover procedure'/syn NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp) AND [embase]/lim</p>	
<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

Estratégia de busca utilizada na base de dados da Biblioteca Cochrane

Current Search History

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

Estratégia de busca utilizada na base de dados ISI Web of Science

# 17	548	#16 AND #11 <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 16	1,245	#15 AND #14 <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 15	45,991	#10 OR #9 OR #8 <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 14	13,671	#13 AND #12 <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 13	19,696	#7 OR #6 OR #5 <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 12	>100,000	#4 OR #3 OR #2 OR #1 <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 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*)) <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 10	2,925	TS= ("Rescue Therapy" OR "Rescue Treatment" OR "Therapeutic Failure")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		<i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>		
# 9	33,292	TS= ("Drug Resistance" OR "Resistance, Drug") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 8	11,134	TS= ("Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 7	7,637	TS= ("Antiviral Agents" OR "Agents, Antiviral" OR "Antiviral Drugs" OR "Drugs, Antiviral" OR "Antivirals") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 6	1,276	TS= ("Anti-Retroviral Agents" OR "Agents, Anti-Retroviral" OR "Anti Retroviral Agents" OR "Antiretroviral Agents" OR "Agents, Antiretroviral") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 5	11,120	TS= ("Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 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") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 3	73,908	TS= ("HIV-1" OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-I" OR "Human immunodeficiency virus 1") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 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") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 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") <i>Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Estratégia de busca utilizada na base de dados SCOPUS

<input type="checkbox"/>	#16 AND #11	6 Jun 2011	4.386 Scopus
17			
<input type="checkbox"/>	#14 AND #15	6 Jun 2011	12.835 Scopus

16

<input type="checkbox"/>	#8 OR #9 OR #10	6 Jun 2011	654.104 Scopus
15			
<input type="checkbox"/>	#12 AND #13	6 Jun 2011	55.504 Scopus
14			
<input type="checkbox"/>	#5 OR #6 OR #7	6 Jun 2011	111.286 Scopus
13			
<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 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	23 May 2011	243.607 Scopus
4			

syndromes, acquired) OR (syndrome, acquired immunodeficiency) OR (syndromes, acquired immunodeficiency) OR (aids))

- | | | |
|-------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/>
3 | 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 |
| <input type="checkbox"/>
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 |
| <input type="checkbox"/>
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 |

Estratégia de busca utilizada na base de dados LILACS

- | | | |
|----|---|------------|
| #3 | #1 AND #2 | 100 |
| | #2 ("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") | |
| #1 | (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) | |

c. Instrumentos de extração e avaliação dos dados

1. Instrumento de coleta e análise dos ECRs

Seção/Tópico	Item N°	Item do Checklist	Relatado página N°
Informações do estudo	1a	Título do estudo:	
	1b	Nome do primeiro autor:	
	1c	Ano de publicação do estudo:	
	1d	Revista em que foi publicado:	
	1e	Nome do estudo, caso haja (por exemplo TORO, RESIST). () Nome: () Não há	
	1f	Número de registro do estudo. () Número do registro: () Não relatado	
Título e Resumo			
	2a	Identificação como um ensaio clínico randomizado no título. ()Não ()Sim ()indiretamente	
	2b	Foi relatado o objetivo do estudo no resumo? ()Não ()Sim	
	2c	Foi descrita a população em estudo no resumo? ()Não ()Sim	
	2d	Foi descrito que o estudo foi randomizado no resumo? ()Não ()Sim	
	2e	Foi descrito se o estudo é aberto ou cego no resumo? ()Estudo cego ()Estudo aberto ()Não relatado Caso a resposta seja “estudo aberto” ou “não relatado”, pular para a questão 2g.	

	2f	Foi detalhado quem foi cegado no resumo do estudo? ()Não ()Sim	
	2g	Caso o estudo seja de não-inferioridade, pular para a questão 2h. Foi descrita a forma de análise dos dados no resumo? (ITT e/ou OT) ()ITT ()OT ()Não relatado	
	2h	Caso o estudo seja de superioridade, pular para a questão 2i. Sendo o estudo de não-inferioridade, foi relatado no resumo as formas de análise dos dados? (ITT e/ou OT) ()ITT ()OT ()ITT e OT ()Não relatado	
	2i	Foram descritas as intervenções ofertadas para cada grupo no resumo? ()Não ()Sim	
	2j	Foi descrito qual o desfecho primário do estudo no resumo? ()Não ()Sim	
	2k	Foram descritas as estimativas de efeito dos resultados encontrados no resumo? ()Não ()Sim	
	2l	Foram descritas informações sobre os eventos adversos no resumo? ()Não ()Sim	
	2m	A conclusão é condizente com os resultados apresentados no resumo? ()Não ()Sim ()Parcialmente	
Introdução			
Conhecimento científico e objetivos	3ª	Apresentação de conhecimento científico do medicamento utilizado na seção de introdução. ()Não ()Sim Caso sim, transcreva:	
	3b	Qual o racional utilizado pelo estudo que embasa a utilização do medicamento em avaliação? (mais de uma alternativa pode ser selecionada). () Mecanismo de ação diferente () Atividade antiviral demonstrada () Melhor padrão de resistência () Melhor tolerabilidade () Conveniência posológica () Melhor interação com outros medicamentos	

		Justifique a resposta transcrevendo o parágrafo:	
	3c	Transcreva aqui o racional* do estudo: *O racional pode ser explanatório (por exemplo, para avaliar a possível influência de uma droga na função renal) ou pragmático (por exemplo, para orientar a prática comparando os benefícios e os malefícios de dois tratamentos). Os autores devem relatar qualquer evidência dos benefícios e malefícios das intervenções ofertadas pelo estudo e devem sugerir uma explicação plausível de como as intervenções podem agir, caso isso não seja óbvio.	
	3d	Transcreva aqui o(s) objetivo(s)* do estudo: *Os objetivos são as questões que o estudo foi desenhado para responder. Eles frequentemente estão relacionados a eficácia de um tratamento em particular ou uma intervenção preventiva.	
	3e	Transcreva aqui a(s) hipótese(s)* operacional(is) do estudo: *Hipóteses são questões pré-especificadas que são testadas para ajudar no cumprimento dos objetivos. Hipóteses são mais específicas que os objetivos e são passíveis de avaliação estatística explícita.	
Métodos			
Delineamento	4a	Descrição do delineamento do estudo. () estudo de superioridade () estudo de não-inferioridade Caso a resposta seja “estudo de superioridade”, não responder as questões referentes a estudos de não-inferioridade que estão em amarelo. Caso a resposta seja “estudo de não-inferioridade”, responder as questões em amarelo .	
	4b	Foi descrita a justificativa do estudo utilizar o delineamento de não-inferioridade? () Não () Sim	
	4c	Houve importantes alterações nos métodos do estudo após o seu início (como critérios de elegibilidade), com os devidos motivos para isso? () Não descrito () Sim Caso a resposta seja sim, descreva a alterações:	

Participantes	5a	Transcreva os critérios de inclusão dos participantes no estudo:	
	5b	Transcreva os critérios de exclusão dos participantes no estudo:	
	5c	Foi descrita a semelhança dos participantes do estudo de não-inferioridade com os participantes de outros estudos similares? () Não () Sim	
	5d	Definição dos locais onde os dados foram coletados. () Não () Sim	
Intervenções	6a	Relato de como o medicamento foi administrado (por exemplo cápsulas ou injeção). () Não () Sim	
	6b	Relato de quando o medicamento foi administrado (por exemplo duas vezes ao dia). () Não () Sim	
	6c	Novo medicamento testado (dose): Medicamento/tratamento de comparação:	
	6d	Comparação entre o novo medicamento e o medicamento controle. () Intraclasse () Entre-classe	
Desfechos	7a	Transcreva a definição conceitual do desfecho primário mensurado:	
	7b	Foi descrita a semelhança do desfecho primário do estudo de não-inferioridade com o desfecho primário de outros estudos similares? () Não () Sim	
	7c	Classificação do desfecho primário. () Somente virológico () Combinado () Informações do estudo insuficientes para determinar	
	7d	Transcreva a definição conceitual dos desfechos secundários mensurados:	

	7e	Foi descrita a semelhança dos desfechos secundários do estudo de não-inferioridade com os desfechos secundários de outros estudos similares? () Não () Sim	
	7f	O desfecho “tempo até a perda da resposta virológica” (TLOVR)* é considerado desfecho no estudo? () Primário () Secundário () Não avaliado *Definição: Tempo de acompanhamento do paciente até a ocorrência de falha virológica (definido como ultrapassagem de um limiar estabelecido), descontinuação ou mudança do tratamento original, perda de seguimento ou morte.	
	7g	Tempo definido para avaliação dos desfechos em semanas:	
	7h	Relato de qualquer mudança dos desfechos avaliados no estudo após o seu início, com os devidos motivos para isso. () Não () Sim () Não descrito Caso a resposta seja sim, descreva as mudanças dos desfechos:	
	7i	O estudo utilizou desfechos substitutivos*? () Não () Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 7k. Caso a resposta seja sim, descreva quais? *Um desfecho substitutivo compreende o resultado de um exame laboratorial ou sinal físico utilizado em substituição de um desfecho clinicamente significativo que mensura diretamente como o paciente se sente, funciona ou sobrevive.	
	7j	Os autores do estudo justificaram a escolha dos desfechos substitutivos? () Não () Sim	
	7k	O estudo utilizou desfecho composto*? () Não () Sim Caso a resposta seja não, pular para o item 8 “tamanho de amostra”. Caso a resposta seja sim, descreva quais? *Desfecho composto consiste no somatório de dois ou mais desfechos.	

	7l	Os autores do estudo justificaram a escolha do desfecho composto? ()Não ()Sim	
Tamanho de amostra	8a	Explicação de como o cálculo do tamanho de amostra foi determinado. ()Não ()Sim	
	8b	Foi especificada a margem de não-inferioridade utilizada no estudo, juntamente com os motivos para sua escolha? ()Não ()Sim	
Randomização			
Geração da sequência de alocação	9a	Relato do método utilizado para gerar a sequência de alocação aleatória. ()Não ()Sim	
	9b	Descrição do tipo de randomização utilizado (por exemplo randomização em blocos e o tamanho dos blocos usados) e os detalhes de qualquer restrição implementada. ()Não ()Sim	
Método de sigilo de alocação	10	Relato do método utilizado para implementação da sequência de alocação aleatória (por exemplo recipientes numerados sequencialmente), descrevendo todas as providências tomadas para manter em sigilo a sequência de alocação até que as intervenções fossem aplicadas. ()Não ()Sim	
Cegamento	11a	Classificação do estudo quanto ao cegamento. () Cego () Ensaio aberto Caso seja um ensaio aberto pular para o item 13 Métodos estatísticos.	
	11b	Descrição de quem foi cegado após a designação das intervenções (por exemplo participantes, equipe médica, avaliadores de desfechos) e como foi feito o cegamento. ()Não ()Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 11d.	
	11c	Citar quem foi cegado no estudo:	
	11d	Descrição da similaridade das intervenções ofertadas. ()Não ()Sim	
Implementação	12a	Foi descrito quem gerou a sequência de alocação aleatória no estudo? ()Não ()Sim	
	12b	Foi descrito quem inscreveu os participantes no estudo? ()Não ()Sim	

	12c	Foi descrito quem designou as intervenções aos participantes no estudo? ()Não ()Sim	
Métodos estatísticos	13a	Descrição dos métodos estatísticos utilizados para comparar os desfechos primário e secundário entre os grupos de estudo (especificando se a estatística utilizada foi unilateral ou bilateral). ()Não ()Sim ()Parcialmente descrito Transcreva:	
	13b	Foram realizadas análises adicionais, como análise de subgrupos e análises ajustadas. ()Não ()Sim Caso a resposta seja não, pular para o item 14 Fluxograma dos participantes, e não responder o item 20 Análises adicionais.	
	13c	Descrição dos métodos estatísticos utilizados para as análises adicionais. ()Não ()Sim	
	13d	Os métodos estatísticos utilizados para as análises adicionais foram empregados de maneira correta? ()Não ()Sim	
Resultados			
Fluxograma dos participantes	14a	Descrição, para cada grupo do estudo, do número de participantes que foram randomicamente alocados. ()Não ()Sim ()Não está claro	
	14b	Descrição, para cada grupo do estudo, do número de participantes que receberam o tratamento designado. ()Não ()Sim ()Não está claro	
	14c	Descrição, para cada grupo do estudo, das perdas e exclusões após a randomização, juntamente com os motivos para isso. ()Não ()Sim ()Não está claro	
Recrutamento dos participantes	15a	Relato das datas que definem o período de recrutamento e seguimento dos participantes. ()Não ()Sim	
	15b	O estudo foi interrompido? ()Não ()Sim Caso a resposta seja “não”, pular para o item 16 “dados de base”.	
	15c	Relato do motivo pela qual o estudo foi interrompido. ()Não ()Sim	
Dados de base	16a	Apresentação de uma tabela mostrando os dados de base demográficos e clínicos de cada grupo do estudo. ()Não ()Sim	
	16b	Há diferenças substanciais nas variáveis clínicas e demográficas entre os dois grupos apresentadas na tabela 1? ()Não ()Sim Caso a resposta seja não, pular para o item 17 “desfechos e números analisados”.	

	16c	Caso afirmativo na pergunta anterior, os autores realizaram algum teste de significância para comparar a distribuição das covariáveis na linha de base entre os grupos estudados? () Não () Sim Se sim, descreva:													
	16d	Caso afirmativo na questão 16b, os autores utilizaram alguma análise de regressão quanto à estimativa dos desfechos? () Não () Sim Justifique:													
Desfechos e números analisados	17a	Definição conceitual do desfecho primário mensurado:													
	17b	Número de participantes analisados para esse desfecho. () Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: () Não relatado ou não está claro													
	17c	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. () Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: () Não relatado ou não está claro													
	17d	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. () Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: () Não relatado ou não está claro													
	17e	Forma de análise desse desfecho. () Intenção de tratar – ITT () Por tratamento – OT () ITT e OT () Não relatado													
	17f	Como o desfecho primário foi caracterizado? () Dados contínuos não pareados → () Dados contínuos pareados → () Dados binários não pareados → () Dados binários pareados →	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P									
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	17g	Definição conceitual do primeiro desfecho secundário mensurado:													
	17h	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 17n "definição conceitual do segundo desfecho secundário mensurado".													
	17i	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17j	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17k	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17l	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado													
	17m	Como o primeiro desfecho secundário foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P									
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	17n	Definição conceitual do segundo desfecho secundário mensurado:													
	17o	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 17u "definição conceitual do terceiro desfecho secundário mensurado".													
	17p	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17q	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17r	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17s	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado													
	17t	Como o segundo desfecho secundário foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P									
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	17u	Definição conceitual do terceiro desfecho secundário mensurado:													
	17v	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 17ab "definição conceitual do quarto desfecho secundário mensurado".													
	17w	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17x	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17y	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17z	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado													
	17aa	Como o terceiro desfecho secundário foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P									
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	17ab	Definição conceitual do quarto desfecho secundário mensurado:													
	17ac	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 17ai "definição conceitual do quinto desfecho secundário mensurado".													
	17ad	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17ae	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17af	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17ag	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado													
	17ah	Como o quarto desfecho secundário foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P									
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	17ai	Definição conceitual do quinto desfecho secundário mensurado:													
	17aj	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 18 "desfechos adicionais".													
	17ak	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17al	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17am	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro													
	17an	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado													
	17ao	Como o quinto desfecho secundário foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P										
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P														
		Caso ainda haja mais desfechos secundários, relatar na última página desse instrumento utilizando a mesmo esquema de avaliação que os outros desfechos descritos acima.														
Desfechos adicionais	18a	Haviam desfechos relatados no artigo e que não foram descritos na sessão de métodos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 19 "estratégia de análise".														
	18b	Definição conceitual do primeiro desfecho não descrito na sessão de métodos:														
	18c	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	18d	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	18e	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	18f	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado														
	18g	Como o primeiro desfecho não descrito na sessão de métodos foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P				
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P														
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P														

		<input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>“Hazard ratio”</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P															
“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P																			
	18h	Definição conceitual do segundo desfecho não descrito na sessão de métodos:																			
	18i	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro																			
	18j	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro																			
	18k	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro																			
	18l	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado																			
	18m	Como o segundo desfecho não descrito na sessão de métodos foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>“Hazard ratio”</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P				“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P			
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P																			
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P																			
“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P																			
		Caso ainda haja mais desfechos não descritos na sessão de métodos, relatar na última página desse instrumento																			

		utilizando a mesmo esquema de avaliação que os outros desfechos descritos acima.	
Estratégia de análise	19a	Análises realmente realizadas. <input type="checkbox"/> ITT - definição: após randomização, todos os pacientes devem ser considerados nas análises, não importando se o sujeito recebeu de fato o tratamento ou nem chegou a recebe-lo <input type="checkbox"/> ITT modificado - definição: qualquer condição que viole o conceito de ITT	
	19b	Como foram manuseadas as trocas de tratamento dos participantes durante o estudo? <input type="checkbox"/> Falha de tratamento <input type="checkbox"/> Não avaliado Mais de uma alternativa pode ser assinalada – transcrever o desfecho que utilizou tal estratégia ao lado da resposta.	
	19c	Como foram manuseadas as descontinuações dos participantes durante o estudo? <input type="checkbox"/> Falha de tratamento <input type="checkbox"/> Censura <input type="checkbox"/> Imputação de dados <input type="checkbox"/> Não avaliado Mais de uma alternativa pode ser assinalada – transcrever o desfecho que utilizou tal estratégia ao lado da resposta.	
	19d	Como foi manuseada as perdas de dados dos participantes durante o estudo? <input type="checkbox"/> Falha de tratamento <input type="checkbox"/> Censura <input type="checkbox"/> Imputação de dados <input type="checkbox"/> Não avaliado Mais de uma alternativa pode ser assinalada – transcrever o desfecho que utilizou tal estratégia ao lado da resposta.	
Análises adicionais		Caso não tenham sido realizadas análises adicionais, pular para o item 21 “Eventos adversos”.	
	20a	Apresentação dos resultados das análises adicionais realizadas, incluindo análise de subgrupos e/ou análises ajustadas. <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
	20b	Houve cálculo de tamanho de amostra para determinar o poder estatístico para essas análises? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
	20c	Os subgrupos a serem analisados foram definidos no protocolo (<i>a priori</i>)? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não está claro	

	20d	Quantos subgrupos foram definidos? N°:	
	20e	Os autores justificam os motivos para a seleção dos subgrupos? () Não () Sim Transcreva:	
	20f	Os autores exploraram as diferenças clínicas encontradas entre os subgrupos? () Não () Sim Transcreva:	
	20g	O estudo efetuou análise estratificada da resposta viral de acordo com os resultados dos testes de resistência viral (genotipagem/fenotipagem)? Ou seja, os resultados do estudo foram estratificados pelo número de drogas ativas do OBT? () Não () Sim Caso afirmativo, transcreva:	
Eventos adversos	21a	Apresentação dos dados de eventos adversos. () Não () Sim Caso a resposta seja não, pular para o item 22 “Limitações”.	
	21b	Relato do método de coleta dos eventos adversos. () Ativo () Passivo () Não relatado	
	21c	Relato da escala padronizada de evento adverso utilizada (por exemplo NIAID). () escala padronizada - Nome: () Não relatado	
	21d	Descrição da análise estatística utilizada para eventos adversos. () Não () Sim	
	21e	Fornecido os denominadores para análise dos eventos adversos. () Não () Sim	
	21f	Especificado o número de descontinuações devido a eventos adversos por grupos do estudo.	

		()Não ()Sim	
	21g	Especificado o número de descontinuações devido a eventos adversos estratificado por evento adverso. ()Não ()Sim	
	21h	Relato dos eventos adversos separados por grupo do estudo. ()Não ()Sim	
	21i	Quais eventos adversos foram relatados conforme a classificação da grade de severidade (por exemplo de 1 à 4, ou apenas 3 e 4)? () eventos adverso de severidade 1 () eventos adverso de severidade 2 () eventos adverso de severidade 3 () eventos adverso de severidade 4 Nesta questão mais de uma resposta pode ser assinalada, inclusive todas elas.	
	21j	Apresentado o risco absoluto de cada evento adverso separado por grupo de estudo. ()Não ()Sim	
	21k	Eventos adversos severos (grau 3 e 4) relatados separadamente dos leves e moderados conforme grade de severidade. ()Não ()Sim	
	21l	Utilização de um limiar de frequência mínimo para o relato dos eventos adversos. ()Não ()Sim Caso a resposta seja “sim”, relatar o limiar utilizado:	
	21m	Realização de análise “por tratamento” dos eventos adversos. ()Não ()Sim	
Discussão			
Limitações	22	Relato das limitações do estudo pelo autor, ressaltando fontes de potenciais vieses, imprecisão e, caso relevante, a multiplicidade das análises. ()Não ()Sim ()insuficiente relato das limitações Transcreva:	
Avaliação do risco de viés	23a	A sequência de alocação dos pacientes foi adequadamente gerada? ()Não ()Sim ()Não está claro	

		Transcreva: Olhar ferramenta da “cochrane collaboration” no final do questionário para responder esta questão.	
	23b	O sigilo da alocação foi adequadamente realizado? ()Não ()Sim ()Não está claro Transcreva: Olhar ferramenta da “cochrane collaboration” no final do questionário para responder esta questão.	
	23c	O conhecimento das intervenções ofertadas para os pacientes foi adequadamente evitado durante o estudo (cegamento)? ()Não ()Sim ()Não está claro Transcreva: Olhar ferramenta da “cochrane collaboration” no final do questionário para responder esta questão.	
	23d	Os dados incompletos dos desfechos foram manuseados de forma adequada? ()Não ()Sim ()Não está claro Transcreva: Olhar ferramenta da “cochrane collaboration” no final do questionário para responder esta questão.	
	23e	Os relatos do estudo estão livres de problemas com descrição de apenas desfechos seletivos? ()Não ()Sim ()Não está claro Transcreva: Olhar ferramenta da “cochrane collaboration” no final do questionário para responder esta questão.	
	23f	O estudo está aparentemente livre de outros problemas que possam propiciar um alto risco de viés? ()Não ()Sim ()Não está claro Transcreva: Olhar ferramenta da “cochrane collaboration” no final do questionário para responder esta questão.	
Interpretação	24a	Qual o achado principal do estudo? Transcreva:	

	24b	A interpretação é consistente com os resultados encontrados no estudo, realizando um balanço entre os benefícios e os malefícios (considerar segurança, tolerabilidade, custo e conveniência)? () Não () Sim () Parcialmente	
	24c	Caso tenha havido análise de subgrupos no presente estudo, é possível afirmar que os resultados desta análise tenham sido utilizados adequadamente quando da(s) conclusão(ões) do estudo? () Não () Sim () Não se aplica Justifique e transcreva o trecho em que essa questão é abordada no texto do artigo.	
	24d	A estabilidade da conclusão de não-inferioridade foi apresentada com relação à alternativas de análise (“por protocolo” contra “intenção de tratar”)? () Não () Sim	
Outras informações			
Protocolo	25	Relato de onde o protocolo de pesquisa completo do estudo pode ser acessado. () Não () Sim Caso a resposta seja sim, definir onde:	
Financiamento	26	Fonte de financiamento do estudo. () Indústria farmacêutica () Não-lucrativo	

FERRAMENTA DA “COCHRANE COLLABORATION” PARA AVALIAR O RISCO DE VIÉS NO ESTUDO

A SEQUÊNCIA DE ALOCAÇÃO DOS PACIENTES FOI ADEQUADAMENTE GERADA?

Critérios para uma resposta SIM (baixo risco de viés).

Os investigadores descrevem um método randômico na geração da sequência aleatória como:

- Utilização de uma tabela de números aleatórios;
- Utilização de um computador que gera números aleatórios;
- Utilização de uma moeda;

- Utilização de cartões ou envelopes aleatórios;
- Utilização de dados;
- Utilização de um sorteio.

Critérios para uma resposta NÃO (alto risco de viés).

Os investigadores descrevem um método não-aleatório na geração da sequência aleatória. Usualmente, a descrição vai abranger algum método de seleção sistemático e não-aleatório como:

- Sequência gerada pela data de nascimento par ou ímpar;
- Sequência gerada através de alguma regra baseada na data (ou dia) de admissão no estudo;
- Sequência gerada a partir de alguma regra baseada no número de registro do paciente dado pelo hospital ou clínica.

Outros métodos não-aleatórios acontecem com uma frequência muito menor do que os métodos acima mencionados e tendem a ser claros. Eles usualmente envolvem julgamentos ou algum processo de classificação não-aleatória de participantes, por exemplo:

- Alocação pelo julgamento do clínico;
- Alocação pela preferência do participante;
- Alocação realizada com base nos resultados de testes laboratoriais;
- Alocação pela disponibilidade da intervenção.

Critérios para uma resposta NÃO ESTÁ CLARO (risco de viés incerto).

Informações insuficientes em relação ao método utilizado para gerar a sequência aleatória, não permitindo uma resposta “SIM” ou “NÃO”.

O SIGILO DA ALOCAÇÃO FOI ADEQUADAMENTE REALIZADO?

Critérios para uma resposta SIM (baixo risco de viés).

Os participantes e os investigadores que recrutam os participantes não podem prever para qual grupo o paciente será destinado, porque um dos seguintes métodos de sigilo de alocação foi utilizado:

- Alocação central (métodos de sigilo de alocação por telefone, via internet e intervenções controladas por uma farmácia);
- Recipientes das intervenções idênticos e sequencialmente numerados;
- Envelopes lacrados, opacos e sequencialmente numerados.

Critérios para uma resposta NÃO (alto risco de viés).

Os participantes ou os investigadores que recrutam os participantes podem possivelmente prever para qual grupo o paciente será destinado, e assim, introduzir o viés de seleção no estudo, utilizando métodos como:

- Utilizando um método de alocação aleatório aberto (ex: uma lista de números aleatórios);
- Utilização de envelopes sem a segurança do sigilo apropriada (ex: se os envelopes não foram lacrados, ou não eram opacos, ou não foram numerados sequencialmente);
- Utilização de padrões de alternância para alocar as intervenções;
- Utilização da data de aniversário para alocar as intervenções;
- Utilização do número de registro do paciente para alocar as intervenções;
- Qualquer outro procedimento explicitamente não-sigiloso.

Critérios para uma resposta NÃO ESTÁ CLARO (risco de viés incerto).

Informações insuficientes para permitir uma resposta “SIM” ou “NÃO”. Esta é usualmente a resposta para muitos estudos o qual o método de sigilo de alocação não está descrito ou não é descrito com suficientes detalhes para permitir um julgamento – por exemplo se o uso do método de sigilo de alocação por envelopes é descrito, mas não está claro se os envelopes foram lacrados, sequencialmente numerados e são opacos.

O CONHECIMENTO DAS INTERVENÇÕES OFERTADAS PARA OS PACIENTES FOI ADEQUADAMENTE EVITADO DURANTE O ESTUDO (CEGAMENTO)?

Critérios para uma resposta SIM (baixo risco de viés).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Não há cegamento, mas os autores julgaram que os resultados dos desfechos mensurados no estudo são improvavelmente influenciáveis pela falta de cegamento;
- O cegamento dos participantes e de pessoas fundamentais no estudo (clínicos, pesquisadores, avaliadores de desfecho) foi assegurado, sendo improvável que o cegamento fosse quebrado;
- Alguns participantes ou pessoas fundamentais no estudo não foram cegados, mas os avaliadores de desfecho foram cegados e o não-cegamento desses outros é improvável que introduza viés no estudo.

Critérios para uma resposta NÃO (alto risco de viés).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Não houve cegamento ou houve de maneira incompleta no estudo, e os resultados dos desfechos mensurados no estudo são provavelmente influenciáveis pela falta de cegamento;
- O cegamento dos participantes e pessoas fundamentais no estudo (clínicos, pesquisadores, avaliadores de desfecho) foi tentado, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado;
- Alguns participantes ou pessoas fundamentais no estudo não foram cegados, e o não-cegamento destes é provável que introduza viés no estudo.

Critérios para uma resposta NÃO ESTÁ CLARO (risco de viés incerto).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Informações insuficientes para permitir uma resposta “SIM” ou “NÃO”;
- O estudo não abordou este item.

OS DADOS INCOMPLETOS DOS DESFECHOS FORAM MANUSEADOS DE FORMA ADEQUADA?

Critérios para uma resposta SIM (baixo risco de viés).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Não há dados faltantes para o desfecho do estudo;
- As razões para haver dados faltantes para o desfecho do estudo são improváveis de estarem relacionadas com o resultado verdadeiro (para dados de sobrevivência, a censura improvavelmente introduzira viés no estudo);
- Os dados faltantes para o desfecho do estudo estão equilibrados em números entre os grupos do estudo, com razões similares para os dados faltantes entre os grupos;
- Para os dados de desfechos dicotômicos, a proporção de dados faltantes comparado com o risco de evento observado não deve ser suficiente para ocasionar um impacto clínico relevante na estimativa do efeito da intervenção;
- Para dados de desfecho contínuo, plausíveis tamanho de efeito (diferença de médias ou diferença padronizada de médias) entre os dados faltantes do desfecho não deve ser suficiente para ocasionar um impacto clínico relevante no tamanho de efeito observado;
- Os dados faltantes do desfecho do estudo foram imputados utilizando métodos apropriados.

Critérios para uma resposta NÃO (alto risco de viés).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- As razões para haver dados faltantes para o desfecho do estudo são prováveis de estarem relacionadas com o resultado verdadeiro, com um desequilíbrio nos números ou motivos para os dados faltantes entre os grupos do estudo;
- Para os dados de desfechos dicotômicos, a proporção de dados faltantes comparado com o risco de evento observado é suficiente para induzir um impacto clínico relevante na estimativa do efeito da intervenção;
- Para dados de desfecho contínuo, plausíveis tamanho de efeito (diferença de médias ou diferença padronizada de médias) entre os dados faltantes do desfecho é suficiente para induzir um impacto clínico relevante no tamanho de efeito observado;
- Análise “por tratamento” realizada com uma diferença substancial entre as intervenções recebidas e as intervenções destinadas pela randomização;
- Aplicação inapropriada dos métodos de imputação utilizados para os dados faltantes do desfecho do estudo.

Critérios para uma resposta NÃO ESTÁ CLARO (risco de viés incerto).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Informações insuficientes dos dados faltantes para permitir uma resposta “SIM” ou “NÃO” (ex: número randomizado não relatado, razões para os dados faltantes não foram descritas);
- O estudo não abordou este item.

OS RELATOS DO ESTUDO ESTÃO LIVRES DE PROBLEMAS COM DESCRIÇÃO DE APENAS DESFECHOS SELETIVOS?

Critérios para uma resposta SIM (baixo risco de viés).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos pré-especificados (primário e secundário) do estudo considerados de interesse foram relatados de forma pré-especificada;
- O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que os resultados relatados incluem todos os desfechos esperados, incluindo aqueles que foram pré-especificados (textos convincentes desta natureza podem ser incomuns).

Critérios para uma resposta NÃO (alto risco de viés).

Qualquer um dos critérios abaixo:

- Não foram todos os desfechos primários pré-especificados do estudo que foram relatados;
- Um ou mais desfechos primários foram relatados usando medidas, métodos de análise ou sub-conjuntos de dados (ex: sub-escalas) que não foram pré-especificadas;
- Um ou mais desfechos primários relatados não foram pré-especificados (a menos que uma clara justificativa do seu relato seja descrita, como um efeito adverso não-esperado);
- Um ou mais desfechos de interesse do estudo foram relatados de forma incompleta, não podendo serem inseridos em uma meta-análise;
- O estudo relatou falha ao incluir os resultados de um desfecho fundamental, sendo esperado o relato deste desfecho para tal estudo.

Critérios para uma resposta NÃO ESTÁ CLARO (risco de viés incerto).

Informações insuficientes para permitir uma resposta “SIM” ou “NÃO”. É provável que a maioria dos estudos fiquem nesta categoria.

O ESTUDO ESTÁ APARENTEMENTE LIVRE DE OUTROS PROBLEMAS QUE POSSAM PROPICIAR UM ALTO RISCO DE VIÉS?

Critérios para uma resposta SIM (baixo risco de viés).

O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

Critérios para uma resposta NÃO (alto risco de viés).

Existe pelo menos um importante risco de viés. Por exemplo, o estudo:

- Tem uma potencial fonte de viés relacionada ao design específico do estudo utilizado;
- Foi interrompido precocemente devido a algum processo dependente dos dados (incluindo regras formais de interrupção do estudo);
- Ter um grande desequilíbrio nos dados basais dos participantes entre os grupos de estudo;
- Ter sido alegado de que houve fraude no estudo;
- Ter algum outro problema no estudo.

Critérios para uma resposta NÃO ESTÁ CLARO (risco de viés incerto).

Pode haver um risco de viés no estudo, mas há:

- Informações insuficientes para avaliar se um importante risco de viés existe;
- Evidências insuficientes de que um problema identificado irá introduzir viés no estudo.

2. Instrumento de coleta e análise dos ECRs – Extensões de seguimento dos estudos

Seção/Tópico	Item N°	Item do Checklist	Relatado página N°
Informações do estudo	1a	Título do estudo:	
	1b	Nome do primeiro autor:	
	1c	Ano de publicação do estudo:	
	1d	Revista em que foi publicado:	
	1e	É uma extensão de análise de qual estudo:	
Metodologia			
	2	A metodologia relatada na extensão do estudo possui diferenças em relação a metodologia do estudo original? Ou seja, houve modificações na metodologia do estudo por ocasião da extensão da análise? () Não () Sim Caso afirmativo transcreva as modificações:	
Resultados			
Fluxograma dos participantes	3a	Descrição, para cada grupo do estudo, do número de participantes que foram randomicamente alocados. () Não () Sim () Não está claro	
	3b	Descrição, para cada grupo do estudo, do número de participantes que receberam o tratamento designado. () Não () Sim () Não está claro	
	3c	Descrição, para cada grupo do estudo, das perdas e exclusões após a randomização, juntamente com os motivos para isso. () Não () Sim () Não está claro	
Interrompimento do estudo	4a	O estudo foi interrompido? () Não () Sim Caso a resposta seja “não”, pular para o item 5 “dados de base”.	
	4b	Relato do motivo pela qual o estudo foi interrompido. () Não () Sim	

Dados de base	5a	Apresentação de uma tabela mostrando os dados de base demográficos e clínicos de cada grupo do estudo. () Não () Sim	
	5b	Há diferenças substanciais nas variáveis clínicas e demográficas entre os dois grupos apresentadas na tabela 1? () Não () Sim Caso a resposta seja não, pular para o item 6 “desfechos e números analisados”.	
	5c	Caso afirmativo na pergunta anterior, os autores realizaram algum teste de significância para comparar a distribuição das covariáveis na linha de base entre os grupos estudados? () Não () Sim Se sim, descreva:	
	5d	Caso afirmativo na questão 5b, os autores utilizaram alguma análise de regressão quanto à estimativa dos desfechos? () Não () Sim Justifique:	
Desfechos e números analisados	6a	Definição conceitual do desfecho primário mensurado:	
	6b	Número de participantes analisados para esse desfecho. () Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: () Não relatado ou não está claro	
	6c	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. () Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: () Não relatado ou não está claro	
	6d	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. () Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: () Não relatado ou não está claro	
	6e	Forma de análise desse desfecho. () Intenção de tratar – ITT () Por tratamento – OT () ITT e OT () Não relatado	
	6f	Como o desfecho primário foi caracterizado?	

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>→</td> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>→</td> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>→</td> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> </table>	→	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P	→	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P	→	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P	
→	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
→	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													
→	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	6g	Definição conceitual do primeiro desfecho secundário mensurado:														
	6h	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 6n "definição conceitual do segundo desfecho secundário mensurado".														
	6i	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	6j	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	6k	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	6l	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado														
	6m	Como o primeiro desfecho secundário foi caracterizado?														

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P	
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P											
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P											
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P											
	6n	Definição conceitual do segundo desfecho secundário mensurado:											
	6o	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 6u "definição conceitual do terceiro desfecho secundário mensurado".											
	6p	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6q	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6r	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6s	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado											
	6t	Como o segundo desfecho secundário foi caracterizado?											

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P	
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P											
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P											
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P											
	6u	Definição conceitual do terceiro desfecho secundário mensurado:											
	6v	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 6ab "definição conceitual do quarto desfecho secundário mensurado".											
	6w	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6x	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6y	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6z	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado											
	6aa	Como o terceiro desfecho secundário foi caracterizado?											

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>→</td> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>→</td> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>→</td> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> </table>	→	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P	→	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P	→	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P	
→	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P													
→	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P													
→	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P													
	6ab	Definição conceitual do quarto desfecho secundário mensurado:														
	6ac	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 6ai "definição conceitual do quinto desfecho secundário mensurado".														
	6ad	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	6ae	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	6af	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro														
	6ag	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado														
	6ah	Como o quarto desfecho secundário foi caracterizado?														

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P	
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P											
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P											
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P											
	6ai	Definição conceitual do quinto desfecho secundário mensurado:											
	6aj	Foram relatados os resultados para esse desfecho no estudo? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 7 “desfechos adicionais”.											
	6ak	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6al	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6am	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	6an	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado											
	6ao	Como o quinto desfecho secundário foi caracterizado?											

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td>"Hazard ratio"</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P	"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P	
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P											
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P											
"Hazard ratio"	Intervalo de confiança	Valor P											
		Caso ainda haja mais desfechos secundários, relatar na última página desse instrumento utilizando a mesmo esquema de avaliação que os outros desfechos descritos acima.											
Desfechos adicionais	7a	Haviam desfechos relatados no artigo e que não foram descritos na sessão de métodos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta seja não, pular para a questão 8 “estratégia de análise”.											
	7b	Definição conceitual do primeiro desfecho não descrito na sessão de métodos:											
	7c	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	7d	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	7e	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro											
	7f	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado											
	7g	Como o primeiro desfecho não descrito na sessão de métodos foi caracterizado?											

		<input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados <input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>“Hazard ratio”</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P				Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P				“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P				
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P																				
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P																				
“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P																				
	7h	Definição conceitual do segundo desfecho não descrito na sessão de métodos:																				
	7i	Número de participantes analisados para esse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro																				
	7j	Número de participantes que não entraram na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro																				
	7k	Número de participantes que descontinuaram o tratamento na análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Apresentado - grupo intervenção: grupo controle: <input type="checkbox"/> Não relatado ou não está claro																				
	7l	Forma de análise desse desfecho. <input type="checkbox"/> Intenção de tratar – ITT <input type="checkbox"/> Por tratamento – OT <input type="checkbox"/> ITT e OT <input type="checkbox"/> Não relatado																				
	7m	Como o segundo desfecho não descrito na sessão de métodos foi caracterizado? <input type="checkbox"/> Dados contínuos não pareados <input type="checkbox"/> Dados contínuos pareados	<table border="1"> <tr> <td>Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)</td> <td>Medida da precisão ou variabilidade</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P																
Média, mediana ou % (do grupo ou da dif.)	Medida da precisão ou variabilidade	Valor P																				

		<input type="checkbox"/> Dados binários não pareados <input type="checkbox"/> Dados binários pareados <input type="checkbox"/> Dados de sobrevida (anexar curva de Kaplan-Meier)	<table border="1"> <tr> <td>Risco relativo</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>“Hazard ratio”</td> <td>Intervalo de confiança</td> <td>Valor P</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P				“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P				
Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor P														
“Hazard ratio”	Intervalo de confiança	Valor P														
		Caso ainda haja mais desfechos não descritos na sessão de métodos, relatar na última página desse instrumento utilizando a mesmo esquema de avaliação que os outros desfechos descritos acima.														
Estratégia de análise	8a	Análises realmente realizadas. <input type="checkbox"/> ITT - definição: após randomização, todos os pacientes devem ser considerados nas análises, não importando se o sujeito recebeu de fato o tratamento ou nem chegou a recebe-lo <input type="checkbox"/> ITT modificado - definição: qualquer condição que viole o conceito de ITT														
	8b	Como foram manuseadas as trocas de tratamento dos participantes durante o estudo? <input type="checkbox"/> Falha de tratamento <input type="checkbox"/> Não avaliado Mais de uma alternativa pode ser assinalada – transcrever o desfecho que utilizou tal estratégia ao lado da resposta.														
	8c	Como foram manuseadas as descontinuações dos participantes durante o estudo? <input type="checkbox"/> Falha de tratamento <input type="checkbox"/> Censura <input type="checkbox"/> Imputação de dados <input type="checkbox"/> Não avaliado Mais de uma alternativa pode ser assinalada – transcrever o desfecho que utilizou tal estratégia ao lado da resposta.														
	8d	Como foi manuseada as perdas de dados dos participantes durante o estudo? <input type="checkbox"/> Falha de tratamento <input type="checkbox"/> Censura <input type="checkbox"/> Imputação de dados <input type="checkbox"/> Não avaliado Mais de uma alternativa pode ser assinalada – transcrever o desfecho que utilizou tal estratégia ao lado da resposta.														
Análises adicionais		Caso não tenham sido realizadas análises adicionais, pular para o item 10 “Eventos adversos”.														
	9a	Apresentação dos resultados das análises adicionais realizadas, incluindo análise de subgrupos e/ou análises ajustadas.														

		()Não ()Sim	
	9b	Os subgrupos a serem analisados foram definidos no protocolo (<i>a priori</i>)? ()Não ()Sim ()Não está claro	
	9c	Quantos subgrupos foram definidos? N°:	
	9d	Os autores exploraram as diferenças clínicas encontradas entre os subgrupos? ()Não ()Sim Transcreva:	
	9e	O estudo efetuou análise estratificada da resposta viral de acordo com os resultados dos testes de resistência viral (genotipagem/fenotipagem)? Ou seja, os resultados do estudo foram estratificados pelo número de drogas ativas do OBT? ()Não ()Sim Caso afirmativo, transcreva:	
Eventos adversos	10a	Apresentação dos dados de eventos adversos. ()Não ()Sim Caso a resposta seja não, pular para o item 11 “Limitações”.	
	10b	Fornecido os denominadores para análise dos eventos adversos. ()Não ()Sim	
	10c	Especificado o número de descontinuações devido a eventos adversos por grupos do estudo. ()Não ()Sim	
	10d	Especificado o número de descontinuações devido a eventos adversos estratificado por evento adverso. ()Não ()Sim	
	10e	Relato dos eventos adversos separados por grupo do estudo. ()Não ()Sim	
	10f	Quais eventos adversos foram relatados conforme a classificação da grade de severidade (por exemplo de 1 à 4, ou apenas 3 e 4)? () eventos adverso de severidade 1 () eventos adverso de severidade 2 () eventos adverso de severidade 3	

		() eventos adverso de severidade 4 Nesta questão mais de uma resposta pode ser assinalada, inclusive todas elas.	
	10g	Apresentado o risco absoluto de cada evento adverso separado por grupo de estudo. () Não () Sim	
	10h	Eventos adversos severos (grau 3 e 4) relatados separadamente dos leves e moderados conforme grade de severidade. () Não () Sim	
	10i	Utilização de um limiar de frequência mínimo para o relato dos eventos adversos. () Não () Sim Caso a resposta seja “sim”, relatar o limiar utilizado:	
	10j	Realização de análise “por tratamento” dos eventos adversos. () Não () Sim	
Discussão			
Limitações	11	Relato das limitações do estudo pelo autor, ressaltando fontes de potenciais vieses, imprecisão e, caso relevante, a multiplicidade das análises. () Não () Sim () insuficiente relato das limitações Transcreva:	
Interpretação	12a	Qual o achado principal do estudo? Transcreva:	
	12b	A interpretação é consistente com os resultados encontrados no estudo, realizando um balanço entre os benefícios e os malefícios (considerar segurança, tolerabilidade, custo e conveniência)? () Não () Sim () Parcialmente	
	12c	A estabilidade da conclusão de não-inferioridade foi apresentada com relação à alternativas de análise (“por protocolo” contra “intenção de tratar”)? () Não () Sim	
Opinião	13	Conclusões dos revisores quanto a esta extensão de análise do estudo:	

3. Instrumento de coleta e análise dos ECRs – Análise de Subgrupos

Seção/Tópico	Item N°	Item do Checklist	Relatado página N°
Informações do estudo	1a	Título do estudo:	
	1b	Nome do primeiro autor:	
	1c	Ano de publicação do estudo:	
	1d	Revista em que foi publicado:	
	1e	É uma análise de subgrupo de qual estudo:	
	1f	Objetivo(s) da análise de subgrupos:	
Avaliação do estudo		Caso alguma das questões abaixo claramente não seja(m) aplicável(is) a esse estudo, o item deve ser considerado como “relatado”.	
	2a	Análise de subgrupo definida <i>a priori</i> ou post hoc (informação se as análises de subgrupo precederam ou não as análises principais do estudo) <input type="checkbox"/> relatado <input type="checkbox"/> não relatado <input type="checkbox"/> não está claro	
	2b	Caso a resposta da pergunta anterior seja “relatado”, responda essa pergunta. Como as análises de subgrupo foram definidas? <input type="checkbox"/> <i>a priori</i> <input type="checkbox"/> <i>post hoc</i>	

	3a	Número de subgrupos avaliados (informação sobre quantos subgrupos foram avaliados) () relatado () não relatado () não está claro	
	3b	Caso a resposta da pergunta anterior seja “relatado”, responda essa pergunta. Quantos subgrupos foram avaliados?	
	4a	Definição do subgrupo (informação esclarecendo como os subgrupos foram definidos) () relatado () não relatado () não está claro	
	4b	Caso a resposta da pergunta anterior seja “relatado”, responda essa pergunta. Transcreva a definição:	
	5a	Quando os subgrupos foram definidos (informação se os subgrupos foram definidos antes ou depois da randomização) () relatado () não relatado () não está claro	
	5c	Caso a resposta da pergunta anterior seja “relatado”, responda essa pergunta. Em qual momento que os subgrupos foram definidos? () antes da randomização () depois da randomização	
	6a	Métodos estatísticos (os nomes dos testes específicos ou técnicas utilizadas na análise estatística) () relatado () não relatado () não está claro	

	6b	Caso a resposta da pergunta anterior seja “relatado”, responda essa pergunta. Transcreva a análise estatística:	
	7	Poder das análises (informação que descrevam o tamanho de amostra ou tamanho das diferenças detectáveis que foram determinadas) <input type="checkbox"/> relatado <input type="checkbox"/> não relatado <input type="checkbox"/> não está claro	
	8	Significância clínica (informação a respeito da significância clínica dos achados) <input type="checkbox"/> relatado <input type="checkbox"/> não relatado <input type="checkbox"/> não está claro	
	9a	Comparação de tratamentos global (informação sobre a relevância dada para a comparação entre os grupos de tratamento principais do estudo) <input type="checkbox"/> relatado <input type="checkbox"/> não relatado <input type="checkbox"/> não está claro	
	9b	O autor ressaltou que os achados dessa análise de subgrupo devem ser interpretados como apenas geradores de hipóteses, dando um maior destaque para os resultados do estudo original? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcialmente	
Opinião	10	Conclusões dos revisores quanto a esta análise de subgrupo do estudo:	